

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

26

pour

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée par

Jérôme, Jean, Robert, Marie TALAMON

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 5 août 1934 à PARIS-VI^e

Présentée et soutenue publiquement le

LEUCÉMIES AIGUËS

avec

MANIFESTATIONS
NEUROLOGIQUES

Président : M. R. GARCIN, Professeur

IMPRIMERIE ALENÇONNAISE
Place Poulet-Malassis, Alençon
1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

pour

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée par

Jérôme, Jean, Robert, Marie TALAMON

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 5 août 1934 à PARIS-VI^e

Présentée et soutenue publiquement le

LEUCÉMIES AIGUËS

avec

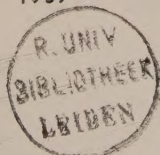
MANIFESTATIONS
NEUROLOGIQUES

Président : M. R. GARCIN, Professeur

IMPRIMERIE ALENÇONNAISE

Place Poulet-Malassis, Alençon

1959



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. H. BÉNARD, P. BROCO, H. BULLIARD, F. CADENAT, Et. CHABROL, C. CHAMPY, P. CHEVALLIER, R. DEBRÉ, E. DONZELOT, P. GASTINEL, G. GUILLAIN, E. HALPHEN, P. HARVIER, R. HAZARD, G. HEUYER, G. LAROCHE, Ch. LAUBRY, F. LEMAITRE, E. LÉVY-SOLAL, J. LHERMITTE, C. LIAN, M. LOEPER, G. MARION, P. MATHIEU, P. MOCQUOT, H. MONDOR, R. MONOD, P. MULON, E. OLIVIER, Ch. RICHTER, A. STROHL, L. TANON, E. VELTER.

Doyen Léon BINET.
Membre de l'Institut.

Assesseur. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	SICARD (A.)
	Beaujon QUÉNU (J.)
	Cochin MÈNÉGAUX (G.)
	Hôtel-Dieu MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	Salpêtrière MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
	DE GAUDART- D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale	LAMY (M.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY- RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
	Tarnier LANTUEJOL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)

MM.

Électrophysiologie médicale (<i>chaire ; titre personnel</i>)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (I.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS
ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

MM.

Anatomie	{ DELMAS (A.), Pr. s. ch.
	{ CABROL (C.)
	{ DEBEYRE (J.)
	{ OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS
	{ (M ^{lle} P.), Pr. s. ch.
	{ BUSSER (F.)
Anesthésiologie	{ GOUYGOU (Ch.)
	{ N... N...
Bactériologie	{ HAUDUROY (P.), Pr.
	{ s. ch. (dét.)
	{ NÉVOT (A.), Pr. s. ch.
	{ CHRISTOL (D.)
	{ TOURNIER (P.)
	{ BARBIER (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.), Pr. s. ch.
	{ (dét.)
	{ DESGREZ (P.), Pr. s. ch.
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	{ SCHAPIRA (G.)
	{ BOURLIÈRE (F.)
Carcinologie	N... N...
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	N...
Embryologie	{ TUCHMANN-DUPLESSIS
	{ (H.)
Hématologie	{ N... N...
	{ COUJARD (R.), Pr. s. ch.
Histologie	{ N...
	{ N...
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.), Pr. s. ch.
	{ DEPARIS (M.), Pr. s. ch.
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), Pr. s.
	{ ch.
	{ GAULTIER (M.)
	{ HADENGUE (A.)

MM.

Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	{ LHERMITTE (F.)
	{ GRASSET (J.)
Obstétrique	{ LE LORIER (G.)
	{ LEPAGE (F.)
	{ MERGER (R.)
	{ MORIN (P.)
	{ RAVINA (J.)
	{ ROBEY (M.)
Ophtalmologie	{ BRÉGEAT (P.)
	{ DESVIGNES (P.)
Orthopédie	{ JUDET (R.)
	{ AUBRY (M.)
Oto-rhino-laryngologie	{ MADURO (R.)
	{ BRUMPT (L. C.), Pr.
Parasitologie	{ s. ch.
	{ CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	{ RUDLER (J.), Pr. s.
	{ s. ch. (dét.)
	{ ABOLKER (P.)
	{ BARCAT (J.)
Pathologie chirurgicale	{ CAUCHOIX (J.)
	{ DUBOST (C.)
	{ FAUREL (J.)
	{ FLABEAU (F.)
	{ GERMAIN (A.)
	{ GOSSET (J.)
	{ LAURENCE (G.)
	{ LORTAT-JACOB (J.)
	{ OLIVIER (Cl.)
	{ POILLEUX (F.)
Pathologie expérimentale	{ THOMERET (G.)
	{ VERNE (J.-M.)
	{ N... N...
Pathologie expérimentale	{ LOEPER (J.)
	{ MAURICE (P.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale . . .	HAGUENAU (J.), Pr.	Pédiatrie	{ JOSEPH (R.)
	s. ch.		{ MOZZICONACCI (P.)
	BOUDIN (G.)		{ POLONOVSKI (Cl.)
	BOUVIER (J.-B.)	Pharmacologie	{ LÉVY (M ^{11e} J.), Pr. s. ch.
	BRICAIRE (H.)		{ N...
	BRISAUD (H.)	Physiologie	{ BARJETON (D.), Pr. s. ch.
	CASTAIGNE (P.)		{ ch.
	CONTE (M.)		{ PARROT (J.), Pr. s. ch.
	DEROT (M.)		{ DEJOURS (P.)
	DOMART (A.)	Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	LAMOTTE (M.)		{ N...
	LAROCHE (C.-P.)	Pneumo-Phtisiologie	{ KREIS (B.)
	MACREZ (Cl.)	Psychiatrie	{ PICHOT (P.)
	MILLIEZ (P.)	Psychiatrie infantile	{ N...
	PÉQUIGNOT (H.)	Rhumatologie	{ DELBARRE (F.)
	RAMBERT (P.)	Stomatologie	{ CERNÉA (P.)
	ROYER (P.)		{ CHAPUT (M ^{me} A.)
	THIEFFRY (St.)	Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.)
	TURIAF (J.)		{ PERRAULT (M.)
	WOLFROMM (R.)	Urologie	{ KUSS (R.)
	N...		
	N...		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
(à titre permanent)

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	{ AMELINE (A.)	Clinique neurologique .	DE SÈZE (S.)
	{ HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale .	MAYER (M.)
	{ LÉGER (L.)	Clinique	
	{ PADOVANI (P.)	ophtalmologique {	OFFRET (G.)
Clinique médicale . . .	{ ROUX (M.)	Clinique pédiatrique .	LAPLANE (R.)
	{ DREYFUS (Gilbert)	Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
	{ KOURILSKY (R.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
Secrétaire M^{11e} CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le D^r HAHN (A.)
Conservateurs M^{11es} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires M^{me} CONTET (J.), M^{11es} LAURENT (H.), LE
NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND GARCIN

Professeur de Pathologie et Thérapeutique générales à la Faculté de Médecine
de Paris.

Médecin de l'Hôpital de la Salpêtrière.

Officier de la Légion d'honneur.

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et
nous a fait l'honneur d'en accepter la présidence.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de
notre reconnaissance et de notre profond respect.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN BERNARD

Professeur de Cancérologie médicale et sociale à la Faculté de Médecine de
Paris.

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Officier de la Légion d'honneur.

*Qui nous a autorisé à utiliser son exceptionnelle
documentation.*

Qu'il soit assuré de notre respectueuse gratitude.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

STAGES

Monsieur le Professeur G. LAROCHE.
Monsieur le Professeur M. FÈVRE.
Monsieur le Docteur M. ALBEAUX-FERNET.
Monsieur le Professeur R. MERLE D'AUBIGNÉ.
Monsieur le Professeur L. JUSTIN-BESANÇON.
Monsieur le Professeur E. BERNARD.

EXTERNAT

Monsieur le Professeur P. MOULONGUET.
Monsieur le Professeur agrégé Cl. OLIVIER.
Monsieur le Docteur M. ALBEAUX-FERNET.
Monsieur le Professeur M. BARIÉTY.
Monsieur le Professeur R. GARCIN.
Monsieur le Professeur A. LEMAIRE.

INTRODUCTION

LA RELATIVE FRÉQUENCE des manifestations neurologiques qui apparaissent au cours de l'évolution des leucémies est maintenant bien connue, ainsi que l'a souligné en particulier M. Lucien ROQUES dans son Mémoire à la Société de Neurologie (1941).

La statistique de SCHWAB et WEISS (1935) évalue à 20 p. 100 la fréquence des troubles neurologiques, mais d'une part la notion de manifestations neurologiques est prise dans un sens très large et d'autre part la statistique repose sur des formes aiguës mais aussi chroniques. Ainsi nous-même, sur 224 cas de leucémie aiguë, avons observé 13 fois seulement des troubles neurologiques, soit une proportion de 6 p. 100 environ. Deux réserves s'imposent d'emblée :

1° La plupart des observations que nous rapportons présentent une lacune : l'absence de toute vérification anatomique.

Aussi nous parlerons de « leucoses aiguës avec manifestations neurologiques » et non « de complications neurologiques des leucoses aiguës », énoncé qui ferait préjuger de rapports certains entre leucose et troubles neurologiques. Nous nous sommes efforcés cependant d'écarter dans la mesure du possible les observations où antécédents neurologiques et contexte clinique pouvaient faire penser à de simples coïncidences.

2° Une seconde restriction, d'ordre nosologique, doit être faite :

Nous avons seulement retenu comme matériel d'étude les leucémies aiguës, en conservant cependant quelques cas de poussées blastiques terminales de formes chroniques et en éliminant les chloromes.

L'idée de ce travail nous a été fournie par M. le Pr R. GARCIN, à propos d'une malade présentant un syndrome de la queue de cheval et chez qui, quelques jours plus tard, se révélait une leucémie aiguë.

Nous avons ensuite étendu, dans le service de M. le Pr Jean BERNARD, la recherche des manifestations neurologiques dans 224 cas de leucémie aiguë par lui observés.

HISTORIQUE

L'absence d'examen hématologiques et l'état incomplet des observations cliniques ne nous permet pas de retenir les cas antérieurs à 1900.

Ainsi, le premier, SPITZ (1901), relate un cas de leucémie aiguë dont l'autopsie montra, au niveau de la moelle cervicale, des foyers de myélomalacie résultant d'un processus de thrombose leucocytaire des vaisseaux.

Le premier travail français d'ensemble remonte à 1910 (BAUDOUIN et PARTURIER). DUVOIR et PHILIPPE (1926) rapportent un cas d'hémorragies cérébrales multiples; FEBEREY (1927) une observation de diabète insipide. HUTINEL et MARTIN (1929) et HALLE et GARNIER (1930) insistent sur l'intérêt révélateur des accidents neurologiques au cours des leucoses aiguës; de même M^{me} KIEGER-PARENT dans sa thèse (Paris, 1931).

C'est une diplégie faciale qu'ont observée HOWELL et GOUGH (1932); une paraplégie flasque : REESE et MIDDLETON (1932), P. E. WEIL, I. BERTRAND et M. COSTE (1935), NORDENSON (1938).

Les « syndromes neuroleucémiques » sont le but d'une observation de H. ROGER et J. OLMER (1935), et sont étudiés à nouveau dans leur ouvrage sur « Les syndromes neurohématisques » (1936).

SCHWAB et WEISS (1935) étudient un cas d'hypercytose du L. C. R. s'accompagnant de paralysies des paires crâniennes. La même année la thèse d'EOUZAN (Paris) insiste sur l'aspect anatomo pathologique des manifestations nerveuses et celle de PICARD (Lyon, 1941) a pour titre : « Les complications médullaires des leucémies. »

M. Lucien ROQUES (1941) publie un important travail sur les complications nerveuses des leucémies, résumant l'ensemble des données anatomiques, cliniques et pathogéniques connues.

MOURIQUAND, DAUVERGNE, MONNET (1942); CROIZAT, DUCLOS, BEYSSAC et COURJON (1947) relatent respectivement un cas de paralysie ascendante et une leucose à forme méningée.

C'est un syndrome du tronc cérébral au cours d'une leucose aiguë que rapportent PICARD, CHARBONNEL et VERCELLETO (1948); une leucémie aiguë avec syndrome polynévritique : Th. ALAJOUANINE, THUREL, CASTAIGNE et LHERMITTE (1949); une réaction

méningée : JANBON, BERTRAND, J. SALVAING (1949) et LEHELLE, S. VIALARD, CHAPUIS (1950) et GÉLIN, ROSAN (1951); un aspect pseudo-poliomyélitique : E. D. FRIEDMANN (1951).

W. SENCER (1953) décrit une observation de syndrome méningé avec paralysie faciale et diplopie. L'autopsie fit la preuve de l'infiltration leucosique du système nerveux; de même pour le malade d'OULIE (1953) qui présentait un aspect de méningo-polyradiculite ascendante.

Un tableau de compression médullaire d'évolution particulièrement rapide est relaté par KISSEL, ARNOULD, HARTEMANN (1953); un tableau de diabète insipide initialement isolé, par CASTAIGNE et HUBAULT (1953).

Un cas exceptionnel de paralysie vélopalatine révélant une leucose aiguë est rapporté dans la thèse de M^{me} JULIEN (Paris, 1954) tandis que G. SANSONE décrit une obésité de type Frœhlich et un syndrome méningo-encéphalique, tous deux survenus en pleine rémission complète.

Citons les noms de KLIMA (1955); de FABIANI et LUCENTINI (diabète insipide).

P. GALLAIS, H. COLLOMB (1955); AGUSTONIE, TABOADA, CABRINI (1956); MACCIOTA (1957) décrivent la survenue de paraplégie flasque au cours de leucoses aiguës.

Une paralysie faciale annonça la leucémie, dans le cas d'ANDREANI, SALA, VERCILLO (1956) tandis que ce fut un syndrome méningé dans l'observation de MONDZAIN, H. GARRE, P. DESCUNS (1956) et de GILBERD et E. CLARENCE RICE (1957). Par contre, dans le cas de F. H. DOST (1956) la « méningite » leucémique apparut après rémission thérapeutique.

Pour WELLS et R. T. SYLVER (1957) qui suivirent 42 leucémiques jusqu'à la fin, des manifestations neurologiques survinrent dans 50 p. 100 des cas.

R. M. YOHE (1957) relate un syndrome d'hypertension intracrânienne observé au terme d'une rémission thérapeutique de neuf mois et M. P. SULLIVAN (1957), reprenant l'étude des complications intracrâniennes de la leucémie chez l'enfant, souligne la fréquence de leur expression clinique et ophtalmologique. Enfin GIROIRE, CHARBONNEL (1957) présentent plusieurs cas dominés par des troubles neurologiques dont l'étendue, la bilatéralité et la symétrie sont assez particuliers pour poser de nouveaux problèmes pathogéniques.

MATÉRIEL D'ÉTUDE

Nous avons basé ce travail sur un certain nombre d'observations où la réalité des manifestations neurologiques semble suffisamment démontrée et avons ainsi utilisé comme matériel d'étude :

— les observations déjà décrites dans la littérature, parmi lesquelles nous avons isolé, en les transcrivant ici, 11 cas plus particulièrement intéressants par leurs circonstances de survenue et leur aspect clinique ou anatomique;

— des observations inédites au nombre de 13, provenant des services de MM. les P^{rs} R. GARCIN et J. BERNARD.

Dans un but clinique, nous avons scindé ces observations en 2 groupes.

GROUPE I : comprenant les observations de manifestations nerveuses apparues avant l'établissement du diagnostic de leucémie aiguë : manifestations « révélatrices ».

Ce sont les observations I à XIV dont les 3 premières sont inédites.

GROUPE II : comprenant les observations de manifestations nerveuses apparues au cours de leucémies aiguës connues et traitées.

Ce sont les observations XV à XXIV toutes inédites.

GROUPE I. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES RÉVÉLATRICES DE LA LEUCÉMIE AIGÜE

OBSERVATION I

Leucose aiguë révélée par un syndrome de la queue de cheval

(SERVICE DU P^r R. GARCIN)

MICHÈLE DA..., 17 ans, est hospitalisée le 26 janvier 1957 à la Salpêtrière pour un tableau évoquant un syndrome de la queue de cheval.

Le début des troubles remonte à décembre 1956 où apparaît brusquement sans cause déclenchante, une douleur violente de type sciatique irradiant de la fesse droite à la plante du pied, exagérée par l'effort, la toux, calmée par le

repos. Cette sciatalgie d'abord unilatérale et discontinue, s'accompagnant d'un état fébrile à 38, devient rapidement permanente et se bilatéralise. Apparaît alors une dysurie.

Devant ce tableau qu'un traitement anti-allergique ne peut faire céder, la malade est hospitalisée dans un service de neurochirurgie où la mise en observation et une myélographie lipiodolée restent vaines. L'état clinique est inchangé et M^{lle} DA... rentre chez elle pour les fêtes de Noël.

La persistance des troubles et bientôt leur aggravation font hospitaliser la malade à la Salpêtrière le 26 janvier 1957.

A son entrée, l'examen note :

— Une parésie des membres inférieurs avec diminution plus marquée de la force des muscles de la loge antéro-externe de la jambe droite et des muscles ischio-jambiers droits. Les quadriceps sont normaux.

— Une aréflexie achilléenne bilatérale; les rotuliens sont retrouvés un peu vifs des deux côtés; les réflexes ostéotendineux sont normaux aux membres supérieurs. Le réflexe cutanéopiantaire est en flexion bilatéralement.

— Une anesthésie en selle à tous les modes d'exploration de la sensibilité superficielle, remontant jusqu'à D₁₂ et descendant le long des bandes radiculaires S₂ sous forme d'hypoesthésie. La sensibilité profonde explorée au diapason est normale.

— Le reste de l'examen neurologique est négatif, il n'existe pas de signes cérébello-labyrinthiques, l'étude des paires crâniennes est normale.

— Cependant, les troubles sphinctériens persistent : incontinence des urines.

L'état général est touché, l'asthénie importante, la température sub-fébrile (37°8), les conjonctives un peu décolorées. L'on ne note pas d'angine, pas d'hépatosplénomégalie, pas d'hémorragies cutanées ou muqueuses, pas de douleurs osseuses.

Il existe seulement deux ganglions axillaires, à droite, gros comme une noisette.

Mais la pâleur frappe chez cette jeune fille dont les antécédents, en dehors d'un séjour en aërium en 1951 pour virage de cuti- et adénopathie médiastinale, sont banaux, et l'on pratique :

— Un examen hématologique :

3 600 000 hématies; hémoglobine 75 p. 100

6 400 leucocytes dont 18 p. 100 polynucléaires neutrophiles;

82 p. 100 leucoblastes.

300 000 plaquettes

— La vitesse de sédimentation globulaire est : 25-75-136.

— Un examen de la moelle sternale : poly-neutro 8; poly-éosino 2; métamyélo-neutro 8; promyélocytes 1; cellules souches 65 p. 100 (lymphoblastes 63 %; hémocytoblastes 2 %); proérythroblaste 1 p. 100; érythroblastes 15 p. 100.

— Un examen du L. C. R. :

Albumine : 0,60 g.

Éléments : 12 par millimètre cube dont 95 p. 100 lympho, 5 p. 100 poly.

Pandy, fortement positif.

Benjoin : 2220022220000000.

B. W. négatif.

L'épreuve de Queckenstedt ne montre pas de blocage.

— Une électrophorèse sensiblement normale :

Albumine : 59 p. 100.

α -globulines : 3 p. 100.

α_2 -globulines : 12 p. 100.

β -globulines : 9 p. 100.

γ -globulines : 17 p. 100.

— Enfin l'azotémie, la glycémie sont normales.

— Une intradermoréaction tuberculinique est positive.

— Les radios du rachis sont normales.

Il s'agit donc d'une leucose aiguë particulière :

— Par son début : syndrome de la queue de cheval typique, prédominant à droite.

— Par la prédominance de l'envahissement périphérique plus marqué lors de ce premier bilan que l'envahissement médullaire.

— Par l'érythroblastose du médullogramme qui peut faire penser à un envahissement médullaire récent.

Le traitement est immédiatement entrepris : perfusion de sang de 300 centimètres cubes quotidiens; Cortancyl : 50 milligrammes par jour.

Le 31 janvier la malade est transférée pour quelques heures dans le service de M. Jean BERNARD où sont pratiqués :

Un hémogramme qui confirme la leucose aiguë avec 65 p. 100 d'hémoblastes dont :

— 46 p. 100 type I (genre hémocytoblaste).

— 19 p. 100 type III (genre lymphoblaste).

Un myélogramme :

— cellules indifférenciées : 34 p. 100 de type I;

— série granulocytaire : neutrophiles : myéloblastes 6; promyélocytes 1; métamyélocytes 2; poly 15;

— séries non myéloïdes : lymphocytes : 5; plasmocytes : 1;

— série rouge : proérythroblastos : 2; érythroblastos basophiles : 1; érythroblastos polychromatiques : 8; érythroblastos acidophiles : 23.

Cependant l'asthénie s'accuse de plus en plus, la parésie des membres inférieurs s'accroît, interdisant la marche et apparaissent :

— une stomatite très douloureuse avec hyperplasie gingivale modérée, gingivorragies spontanées, ecchymoses de la face interne des joues et bientôt lésions ulcéronécrotiques jugo-gingivales.

— Des ecchymoses sous-cutanées et aux points de piqûres.

— Un abcès chaud à la face externe de la cuisse droite.

Des poussées fébriles à 38°-38°5 apparaissent à deux reprises, durant deux à trois jours, jugulées par l'érythromycine à forte dose.

Par ailleurs, les examens hématologiques montrent la réparation lente de l'anémie tandis que la tendance à l'agranulocytose ne se confirme pas.

— 14 février : 3 000 000 G. R.; 4 000 G. B.

— 19 février 3 000 000 G. R., 37 000 G. B.

— 27 février : 3 500 000 G. R., 37 000 G. B.

— 5 mars : 4 000 000 G. R., 19 200 G. B.

— 8 mars : 4 400 000 G. R., 12 600 G. B.

Au total la malade reçoit environ 8 litres de sang.

Elle quitte le service de M. GARCIN pour le service de M. Jean BERNARD, le 12 mars 1957.

A son entrée, l'examen neurologique note :

— La marche est impossible du fait de la paralysie des muscles de la loge antéro-externe des deux jambes, le mollet droit est paralysé, le gauche parésié. Les pieds tombent en varus équin; la flexion et l'extension des jambes sont encore possibles mais faiblement, les adducteurs des cuisses sont paralysés.

— Aréflexie achilléenne bilatérale, rotulien plus vif du côté gauche.

— Anesthésie en selle globale de territoire inchangé.

— Amyotrophie considérable des jambes et des cuisses.

— Troubles sphinctériens : incontinence des urines.

— Élément nouveau, il existe des douleurs osseuses spontanées siégeant au sternum et aux apophyses épineuses de L₆, S₁, S₂.

— Le foie est augmenté de volume, déborde de deux travers de doigt. La rate n'est pas palpable. Quelques ganglions inguinaux durs et mobiles.

— Enfin, l'on retrouve des ecchymoses aux points de piqûre, quelques taches purpuriques sur le thorax et sur le front tandis que l'examen de la cavité buccale note que la muqueuse jugale est érythémateuse et abrasée, recouverte par endroits de muguet.

— L'examen hématologique : hématies, 6 000 000; leucocytes, 10 000; plaquettes, 55 000; poly, 70; lympho, 10; monocytes, 20.

— Un myélogramme confirme la rémission sanguine :

Série granulocytaire : 82 p. 100, dont :

Neutrophiles : myéloblastes, 1; promyélocytes, 16; myélocytes, 19; métamyélo, 17; polynucléaires, 20.

Éosinophiles, 9.

Série rouge : érythroblastos acidophiles, 8.

Monocytes, 6; plasmocytes, 4.

Devant ce tableau de rémission dans le sang et la moelle, l'on décide d'entreprendre quelques séances de radiothérapie sacrolombaire pour tenter de calmer les douleurs des membres inférieurs.

Le 25 mars, malgré la radiothérapie, les phénomènes douloureux persistent. L'abcès de la cuisse droite est incisé : pus à staphylocoque.

Hémogramme : hématies, 4 200 000; leucocytes, 32 000; plaquettes, 130 000; 50 p. 100 polyneutro; 35 p. 100 lympho; 14 monocytes.

Le 6 avril, alors que le traitement comporte : Cortancyl, 60 milligrammes par jour, un nouvel hémogramme révèle une poussée : 2 800 000 G. R., 6 000 G. B avec hémoblastes : 48 p. 100 dont 40 p. 100 du type I et 8 p. 100 du type II (genre myéloblaste). Au Cortancyl est adjoint le Purinéthol (2 comprimés 1/2 quotidiens).

Le 13 avril, 3 350 000 G. R., 55 000 plaquettes, 1 600 leucocytes avec 10 p. 100 poly-neutro, 85 p. 100 lympho, 5 monocytes.

La plaie de la cuisse est presque cicatrisée et la malade quitte le service pour rentrer chez elle avec un traitement à domicile de Cortancyl (60 mg) et Purinéthol (2 comprimés 1/2).

Une lettre du D^r GOUY-PALLIER nous apprend le décès de cette malade, au début de *juin 1957*, soit sept mois après l'apparition des signes neurologiques initiaux. Autopsie non pratiquée.

Commentaires. — Un syndrome de la queue de cheval typique précède ici la symptomatologie clinique habituelle d'une leucose aiguë et fait errer le diagnostic jusqu'à ce que la pâleur attire l'attention et fasse pratiquer les examens biologiques révélateurs. L'étiologie de ce syndrome reste à préciser puisque l'autopsie n'a pu être pratiquée, cependant son rattachement à la leucémie aiguë par le mécanisme vraisemblable d'infiltrations leucosiques ne semble guère devoir être mis en doute.

OBSERVATION II

Syndrome méningé avec rigidité décérébrée et leucémie aiguë

(SERVICE DU P^r J. BERNARD)

MICHELINE P..., 11 ans. Cette enfant de 11 ans, sans autres antécédents pathologiques que des maladies infectieuses banales de l'enfance : rougeole, oreillons, coqueluche, mais qui se sentait fatiguée depuis environ six semaines, présente brusquement le *2 janvier 1958* à 20 heures un vomissement. Un second vomissement à 23 heures précède immédiatement la perte brutale de la connaissance.

A son entrée dans le service le *3 janvier* à 1 heure, l'examen note un état de confusion mentale extrême avec hyperthermie à 41°5, collapsus cardiovasculaire. La nuque est raide et surtout apparaît un purpura pétéchiol localisé au tronc et à la racine des membres. La ponction lombaire retire un L. C. R. clair, non hypertendu. On pense à une méningococcémie aiguë et le traitement est orienté en conséquence. Pénicilline, sulfamides, analeptiques cardiovasculaires. Au matin, la température est à 37°, le coma a cessé mais il existe un syndrome méningé intense accompagné de phénomènes vaso-moteurs marqués et d'un mâchonnement. Les éléments cutanés sont « étalés » et l'un d'eux tend à se nécroser sur place sans vésiculation.

Le *4 janvier*, l'état général est toujours aussi mauvais, la tendance au collapsus se maintient et deux syndromes nouveaux apparaissent.

1 : Un syndrome neurologique, associant :

- un trouble de la conscience avec pauses respiratoires; bouffées vasomotrices; affaiblissement du réflexe cornéen et absence du réflexe tussigène;
- un syndrome méningé auquel s'associaient des signes pyramidaux :
un triple retrait;
un clonus du pied droit;
un signe de Babinski gauche;
- un syndrome de rigidité décérébrée avec : hypertonie des membres inférieurs, hypertonie de la nuque et des membres supérieurs, dont on provoque l'enroulement en pronation par excitation de la peau présternale.

2 : Un syndrome hémorragique avec hématomèse et hémorragie intestinale.

Enfin, l'examen hématologique évoque un syndrome malin : 2 800 000 hématies, 45 000 plaquettes, 76 000 blancs dont 80 p. 100 polynéutro,

Quant à l'examen albumino-cytologique du L. C. R. : albumine, 0,30 ; 40 éléments ; 7,10 g chlorures ; 0,80 g sucre, il ne montre pas de germes.

Ainsi plusieurs problèmes se posent :

a) La méningococcémie suraiguë ne semble pas le seul diagnostic possible : malgré la brutalité du début, l'absence de modifications des organes hémopoïétiques, malgré un ionogramme très significatif d'une insuffisance surrénale aiguë (Cl^- : 86 mEq ; Na^+ : 130 ; K^+ : 5 ; CO_3H^- : 25 vol.) En effet, le L. C. R. ne montre pas de germes, même à la culture et il n'y a que 40 éléments.

b) Le syndrome neurologique est celui d'un processus intrapédonculaire hémorragique ou rapidement infiltrant et il est logique de rechercher pour celui-ci une étiologie également valable pour les troubles hématologiques.

c) Cette étiologie s'étaye surtout sur l'hémogramme dont l'aspect évoque un syndrome malin et l'hypothèse d'une hémopathie maligne et plus particulièrement d'une leucose aiguë est lancée.

Le myélogramme, fait le même jour, justifie cette façon de penser :

— hémoblastes 45 p. 100 dont : type V, genre promyélocyte, 43 p. 100 ; type I, genre hémocytoblaste, 2 p. 100 ;

— série granulocytaire : 27,5 p. 100 ;

— série rouge : 18 p. 100 ;

— série non myéloïde : 9,5 p. 100.

Le 5 janvier au matin, l'enfant dont l'état n'a cessé de s'aggraver est plongée dans un coma très profond. Le purpura s'étend, une hématoméose importante est rejetée, des pauses respiratoires de plus en plus fréquentes surgissent et l'enfant meurt à 12 heures, soit soixante heures après le début apparent de la leucose aiguë à promyélocytes.

A l'autopsie, l'aspect macroscopique du cerveau est sensiblement normal. Les prélèvements histologiques en plein parenchyme, au niveau des noyaux gris et dans les méninges ne montrent aucune altération pathologique. Par contre, rate et ganglions sont envahis par des éléments de type leucosique.

Commentaires. — L'évolution foudroyante de cette leucose aiguë à promyélocytes a autorisé sa confusion initiale avec une méningococcémie. En effet, en faveur de cette hypothèse-ci :

— la brutalité du début ;

— le purpura ;

— le syndrome infectieux intense ;

— l'absence de modification des organes hémopoïétiques ;

— la polynucléose neutrophile ;

— le collapsus cardiovasculaire ;

— l'hypochlorémie et l'hyponatrémie,

semblaient l'emporter en valeur sur :

— l'absence de germes dans le L. C. R. ;

— l'intensité des hémorragies digestives ;

— la thrombopénie.

Mais l'hémogramme, l'apparition d'un syndrome neurologique évoquant un processus intrapédonculaire aigu firent évoquer une hémopathie maligne, que confirma le myélogramme.

OBSERVATION III

Syndrome méningé et leucémie aigüe

(SERVICE DU P^r J. BERNARD)

ARMAND D..., 21 ans. — Ce jeune homme, jusque-là toujours bien portant entre dans la maladie le 7 juin 1956 avec une céphalée nocturne d'apparition soudaine, extrêmement intense, isolée. Sédation en quelques jours. Traitement antalgique banal.

En juillet un abcès dentaire est incisé, sans hémorragie. Puis apparaissent des douleurs articulaires diffuses; la pâleur est notée pour la première fois par la famille.

Le 15 août 1956, reprise des céphalées, accompagnées de vomissements faciles. Transfert au centre neurochirurgical d'Alger où l'on note : examen clinique normal; F. O. normaux; E. E. G. perturbé (image de lésions diffuses); L. C. R. : éléments, 26 lymphocytes; liquide céphalique : 97 lymphocytes; albumine, 0,35. Le malade est apyrétique, maigrit de 7 kilogrammes et est traité pour méningite tuberculeuse. A sa sortie du centre, les céphalées ont cessé, il est considéré comme guéri.

Trois jours plus tard, poussée fébrile à 38°, l'asthénie s'installe croissante, les céphalées reparaissent et surtout des adénomégalias cervico-axillaires surgissent. Traitement : Sanclomycine sans résultats. Un médecin consultant est appelé et frappé par la pâleur, fait à nouveau hospitaliser le jeune D...

L'hémogramme montre : 2 900 000 hématies, 15 000 globules blancs avec 3 p. 100 poly-neutro, 4 p. 100 lympho, 2 p. 100 plasmocytes, 47 p. 100 de « cellules embryonnaires indifférenciées », 29 p. 100 myéloblastes, 8 p. 100 lymphoblastes. Le myélogramme : 30 p. 100 d'érythroblastes et une « prolifération monocyttaire de cellules blastiques indifférenciées ».

Le diagnostic de leucose à monocytes, type Schilling est finalement porté. Traitement : cortisone, 3 grammes par jour.

Le 19 novembre 1956, le malade est transféré dans le service. A son entrée : on note seulement l'existence de petites papules rouges indurées, de siège thoracique. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie, pas de signes méningés. On note tout au plus quelques ganglions cervicaux légèrement tuméfiés.

— Traitement : cortisone et 6-mercaptopurine.

— Hémogramme : 2 500 000 hématies avec 2 p. 100 d'érythroblastes, 70 000 plaquettes, 20 400 globules blancs; 1 p. 100 poly, 7 p. 100 lympho, 88 p. 100 hémoblastes dont 18 p. 100 du genre hémocytoblastes, 5 p. 100 du genre promyélocyte, 65 p. 100 du genre monocytoïde.

— Myélogramme : hémoblastes 61 p. 100 dont 50 du genre monocytoïde ; 9 du genre hémocytoblaste ; 2 du genre promyélocyte ; 14 p. 100 mégaloblastes.

Le malade repart pour Alger le 20 novembre 1956 et y décède.

Commentaires. — Il s'agit ici d'une blastose aiguë très particulière par :

1° Sa formule : il existe une triple prolifération cellulaire d'hémocytoplastes, de promyélocytes et surtout d'hémostoblastes monocytoides.

2° Son association à une mégalo-blastose médullaire importante (14 %).

3° Enfin l'existence d'une méningite associée, dont, en l'absence de vérification, on ne peut savoir s'il s'agit d'une pie-mérite tuberculeuse ou d'une réaction à un foyer leucoblastique.

OBSERVATION IV

Tumeur épidurale à myéloblastes révélatrice d'une leucémie aiguë

(P. KISSEL, G. ARNOULD, P. HARTMANN et J. DUREUX)

RAYMOND BR..., 18 ans, entre au service de neurologie le 23 octobre 1952, transféré du service du Pr DROUET avec le diagnostic de compression médullaire. Son histoire est la suivante : au début d'octobre, ce jeune homme présente un point de côté, puis des douleurs lombaires persistantes. Sa température oscille entre 36°9 et 37°6. Il a eu une épistaxis.

Le 19 octobre au soir, le malade ressent des fourmillements dans les jambes. Les jours suivants apparaît une impotence progressive des membres inférieurs avec une sensation d'insensibilité de la peau remontant jusqu'au thorax. Il consulte son médecin qui le fait hospitaliser.

A son entrée le 23 octobre la marche est toujours possible mais hésitante et titubante. En position couchée, les mouvements sont exécutés avec une force musculaire diminuée et une légère incoordination. Aux membres supérieurs, la motilité active et passive est normale; le malade se plaint de paresthésies des membres inférieurs. Il existe une diminution globale des sensibilités superficielles remontant jusqu'à l'appendice xyphoïde. Les vibrations du diapason sont perçues. La colonne vertébrale est douloureuse à la percussion, dans la région dorsale. Les rotuliens et achilléens sont vifs et diffusés; le cutané plantaire en extension bilatérale, les cutanés abdominaux abolis. Aux membres supérieurs, tous les réflexes sont normaux. Les nerfs craniens sont normaux. Psychisme et organes des sens normaux. Il existe des troubles sphinctériens et une raideur méningée nette : Kernig, raideur de la nuque.

L'état général est déficient. Le malade est pâle et amaigri. L'étude du L. C. R. montre :

- Albumine, 3,10 g; cellules, 0,2 élément;
- Glucose, 0,65 g;
- B. W., négatif.

Le malade est transféré au service de neurologie le 29 octobre avec le diagnostic de compression médullaire. Les troubles nerveux sont très aggravés; le malade présente une paraplégie flasque et peut à peine soulever ses jambes.

Les réflexes achilléens et rotuliens sont très faibles. Les cutanés abdominaux abolis. Réflexe cutané plantaire nul. L'hypoesthésie très prononcée, remonte jusqu'en D₄. Troubles sphinctériens importants à type de rétention. Signes méningés nets. Les radiographies de la colonne vertébrale sont normales. Signes méningés nets. Les radiographies de la colonne vertébrale sont normales. Le lipiodol pratiqué par voie lombaire montre un arrêt permanent en D₁₁.

Le malade est opéré le 3 novembre. Après laminectomie de D₂ à D₉ on trouve une épidurite de 15 millimètres environ d'épaisseur, engainant la dure-mère sur toute la hauteur de la laminectomie. Cette gangue épidurale est formée d'un tissu d'apparence scléro-lipomateuse, très vascularisé, sans signes inflammatoires. Un plan de clivage est facilement trouvé. La partie postérieure de la gaine d'épidurite est excisée.

Les jours suivants : réapparition de la sensibilité aux membres inférieurs. Mais la paraplégie flasque et les troubles sphinctériens ne sont pas modifiés; il apparaît des réflexes d'automatisme médullaire.

Le 6 novembre on constate l'existence au niveau de l'abdomen de petites nodosités, comme des grains de plomb enchâssés dans le derme, durs, indolores.

Ces nodosités seraient apparues aux dires du malade en même temps que les premiers symptômes neurologiques. Elles sont au nombre de 3 ou 4, puis d'une vingtaine, situées dans la région péri-ombilicale. Cet essaimage évoque l'idée de métastases néoplasiques.

Ce diagnostic est confirmé par l'examen histologique du tissu épidural : amas de cellules rondes, indifférenciées, évoquant à première vue un lymphosarcome.

Un examen complet montre alors une pâleur importante cutané-muqueuse, pas de purpura ni de manifestations hémorragiques. Légère tuméfaction des ganglions des régions cervicale, axillaire et inguinale. Hépatosplénomégalie modérée. Enfin la température ne dépasse pas 38°.

L'examen hématologique (14 novembre) donne les résultats suivants :

— 3 380 000 G. R.; 39 000 G. B. avec 39 poly-neutro, 13 lymphocytes, 15 monocytes, 4 myéloblastes; 2 promyélocytes; 8 myélocytes; 14 métamyélocytes.

Myélogramme : 74,5 p. 100 myéloblastes; 2 p. 100 promyélocytes; 2 p. 100 myélo-neutro; 10 p. 100 poly-neutro; 1 p. 100 lymphocytes; 1 p. 100 monocytes; 0,5 p. 100 érythroblastes; 1 p. 100 normoblastes.

Évolution. — Tandis que les troubles neurologiques (paraplégie flasque) demeurent sans changement, l'état général s'altère progressivement.

Le 20 novembre se produit une épistaxis abondante qui se reproduit les jours suivants et nécessite un tamponnement et quatre transfusions de sang. Il apparaît une tuméfaction de la région maxillaire inférieure droite se traduisant sur la radiographie par une lacune osseuse arrondie, de 6 millimètres de diamètre.

Malgré le traitement, le malade meurt le 10 décembre 1952 dans le coma. Le dernier jour seulement la température s'est élevée à 39°5.

Autopsie. — Macroscopiquement, il existe des « métastases » multiples de tous les organes : tumeurs ou infiltrations de coloration blanche ou jau-

nâtre, ne présentant pas la coloration verte des chloromes, de consistance indurée et truffant les poumons, le cœur, le foie, les reins, le pancréas, un testicule, l'estomac.

L'examen histologique des prélèvements montre que : « Ils sont infiltrés de façon diffuse et dense par des éléments cellulaires ronds, à noyaux parfois rosés et atypiques de nature vraisemblablement leucoblastique. Il semble s'agir d'une généralisation métastatique d'une leucose aiguë. » (Pr FLORENTIN.)

Commentaires. — Cette observation ne s'inscrit pas dans le cadre anatomo-clinique de la leucosarcomatose au sens de Sternberg. En effet, chez ce malade : absence certifiée par l'autopsie de tumeur « primaire » (ganglionnaire, médiastinale, thymique ou ganglionnaire abdominale) et évolution aiguë d'une seule tumeur, à la fois des tumeurs épidurales, cutanées, viscérales et de la leucémie aiguë.

Il s'agit donc bien dans le cas présent d'une leucémie aiguë « à tumeurs ». Ce diagnostic est confirmé par l'étude cytologique minutieuse du sang, de la moelle et des éléments constitutifs des « métastases » cutanées et viscérales, étude qui objective la présence sur tous les frottis de cellules souche appartenant à la lignée myéloblastique. La « métastase » épidurale est reconnue, après second examen comme étant un myéloblastome.

OBSERVATION V

Leucose aiguë avec leucoblastorachie

(P. LEHELLE, S. VIALARD et CHAPUIS)

M^{me} T..., 28 ans, entre dans le service le 4 mars 1950. Elle présente depuis fin février 1950 des douleurs dans les membres inférieurs et la région lombaire, une asthénie marquée; puis vers le milieu de février se sont installés une fièvre à 38°, des troubles digestifs : anorexie et constipation. Un traitement pénicilliné n'a pas donné les résultats escomptés. Tous les troubles se sont majorés, la température se maintient à 39-40, l'anorexie est complète.

L'examen constate : une pâleur importante cutanéomuqueuse; l'existence d'un syndrome méningé aigu avec fièvre à 40°.

On note, en effet, outre les céphalées, les vomissements, la constipation déjà signalée, une contracture généralisée importante : raideur de la nuque, Kernig, Brudzinski.

Par ailleurs : hépatosplénomégalie modérée;

— mais pas de purpura;

— pas d'hémorragie;

— pas d'autres signes neurologiques si ce n'est une diplopie (parésie du VI droit).

Le diagnostic qui semblait s'imposer devant un tel tableau avant tout examen de laboratoire était celui de méningite aiguë et probablement cérébro-spinale malgré l'absence de signes cutanés, la splénomégalie pouvant s'expliquer par une forme méningococcémique.

La numération globulaire infirme le diagnostic : 1 160 000 globules rouges, hémoglobine, 40 p. 100; globules blancs 84 200. Formule leucocytaire : cellules souches : 37 p. 100 (d'allure myéloblastique); promyélocytes, 6 p. 100; myélocytes neutrophiles, 3; métamyélocytes, 4; polynucléaires neutrophiles, 36; lymphocytes, 9; mononucléaires, 3; monocytes, 2.

Il s'agirait donc d'une leucose aigüe confirmée par : le myélogramme qui montrait 17 p. 100 de cellules souche, le fond d'œil : aspect de rétinite leucosique typique et l'examen du L. C. R. très hypertendu avec :

— Albumine, 0,22; éléments : 264 dont 20 p. 100 poly- non altérés, 30 p. 100 de lymphocytes, 50 p. 100 de myélocytes et cellules leucosiques comparables à celles du sang et de la moelle.

— Glucose : 1,49 g; chlorures, 7,24 g.

— B. W. négatif; benjoin, 00100210000000.

Sous l'influence du traitement (pénicilline 2 000 000, transfusions de 300 g), rapidement l'état général s'améliore, la fièvre tombe, les signes méningés disparaissent, le nombre des cellules jeunes du sang circulant et du L. C. R. décroît (228 et 167 éléments aux 2^e et 3^e P. L.)

Mais le volume de la rate ne se modifie pas et apparaissent une ecchymose palpébrale gauche et de petites hémorragies sous-conjonctivales.

L'amélioration clinique et hématologique se poursuit jusqu'au 20 avril, date de la *rechute* : baisse de l'état général, apparition d'ecchymoses multiples, élévation du nombre des cellules souche du sang, augmentation du volume de la rate, apparition d'une exophtalmie bilatérale à prédominance gauche.

Le 4 mai, asthénie extrême, accentuation de la tendance hémorragique et gros hémothorax gauche.

Numération : 3 600 000 hématies, 105 000 leucocytes.

Le 9 mai, augmentation brusque du volume de la rate, qui fait penser à une hémorragie intracapsulaire.

Numération : 2 200 000 hématies, 176 000 leucocytes.

Décès le 11 mai. Pas d'autopsie.

Commentaires. — Deux faits importants à souligner :

1° La forte « myéloblastorachie » qui a regressé sous l'effet du traitement.

2° L'importance du syndrome méningé initial avec forte hypertension du L. C. R., stase papillaire nette, parésie du VI droit, exophtalmie à prédominance gauche, faisant soulever l'hypothèse d'infiltrats intracrâniens à forme tumorale.

OBSERVATION VI

Crypto-leucémie aigüe à forme méningée

(P. CROIZAT, DUCLOS, BEYSSAC, J. COURJON)

C... JEAN-MARIE, 21 ans, entre dans le service du P^r CROIZAT pour gingivite hypertrophique ulcéronécrotique apparue depuis un mois en même temps qu'une asthénie progressivement croissante.

L'examen montre un malade très pâle, apyrétique. Il existe une stomatite ulcéronécrotique avec nécrose du maxillaire supérieur.

On note une paralysie faciale droite périphérique. Les autres paires sont respectées. Les réflexes achilléens sont obtenus mais les rotuliens abolis. L'examen de l'abdomen révèle dans la fosse iliaque droite une masse dure non douloureuse.

Le reste de l'examen est négatif et un premier examen hématologique donne 4 900 000 hématies, 29 000 leucocytes avec une formule leucocytaire paranormale.

Quatre jours après, le malade présente photophobie et raideur de la nuque. Le L. C. R. est clair et hypertendu. Son examen montre : albumine, 1,50 g; éléments, 1 200, qui sont des cellules jeunes hémocytoblastiques. Le diagnostic de cryptoleucémie aiguë à forme méningée est porté.

Le myélogramme confirme : 91 p. 100 d'hémocytoblastes.

Le traitement (transfusion de 200 g de sang frais) ne modifie pas l'aggravation de l'état général. Un melæna important puis une paraplégie apparaissent.

Puis une nouvelle masse abdominale apparaît, à gauche, interprétée comme une adénopathie mésentérique; on note de même un ganglion cervical gros comme une amande. Le fond d'œil révèle à droite des signes typiques de leucose aiguë.

Enfin, deux jours avant la mort, l'examen hématologique montre l'apparition dans le sang d'éléments jeunes de la série lymphoïde. Pas d'autopsie.

Commentaires. — Il faut insister ici sur l'importance de la réaction méningée traduite par un chiffre exceptionnel d'éléments jeunes dans le L. C. R.

OBSERVATION VII

Leucose aiguë avec leucoblastorachie et syndrome méningé Rôle éventuel de la grossesse

(G. GÉLIN et H. ROSAN)

M^{me} ROSETTE AL..., âgée de 27 ans, enceinte de trois mois, entre le 20 janvier 1951 à la clinique obstétricale du D^r L..., pour syndrome infectieux grave à symptomatologie méningée. L'interrogatoire de l'entourage permet d'apprendre que cette jeune multipare s'est livrée, début janvier 1951, à une série de manœuvres abortives (injection d'eau savonneuse, de vinaigre et permanganate). Elle présente alors des manifestations fébriles accompagnées de toux et de dyspnée. Le médecin consulté porte le diagnostic de pneumopathie grippale et la traite pendant quelques jours par des injections de pénicilline. Bientôt après apparaissent des hématuries qui durent quelques jours puis cessent spontanément. Les quintes de toux ayant déterminé l'émission de crachats sanguinolents, la malade est alors conduite chez un radiologue, mais les clichés ne montrent rien de suspect.

Le 14 février, la malade est prise brusquement d'une crise épileptiforme avec phase tonique puis clonique mais sans morsure de la langue, ni émission

d'urines. Trois jours après surviennent d'abondantes métrorragies attribuées par la malade à l'avortement, cependant qu'une pâleur cireuse se manifeste et que la fièvre se rallume, d'ailleurs modérée (38°). Transport d'urgence en clinique.

À l'entrée, le médecin qui l'examine est alors frappé par l'existence d'un syndrome méningé typique : vomissements, céphalées violentes, raideur irréductible de la nuque, douleur très vive tout le long de la colonne vertébrale, Kernig et Brudzinski. La malade est stuporeuse et répond très difficilement aux questions. Le médecin pense alors à la possibilité d'une méningo-encéphalite tuberculeuse et demande d'urgence un examen ophtalmologique et un examen du L. C. R.

L'examen ophtalmologique montre un fond d'œil typique de leucose aiguë avec nombreuses formations en « navette » et en « canoë ». La vision est mauvaise, très trouble, aux dires de la malade.

L'examen du L. C. R. donne les renseignements suivants : liquide clair, hypertendu ; 50 éléments à la cellule de Nageotte : lymphocytes 80 p. 100, polynucléaires 15 p. 100, cellules leucociques 5 p. 100. Absence de tout germe microbien. Albumine, 0,35 ; sucre, 0,75.

Le diagnostic de leucose aiguë à forme méningo-encéphalique étant alors posé, on en demande confirmation aux examens hématologiques :

Hémogramme : 1 200 000 G. R.

32 000 leucocytes.

210 000 plaquettes.

La formule leucocytaire s'établissant ainsi : granulocytes, 7 ; grands mononucléaires, 1 ; lymphocytes, 5 ; cellules leucosiques, 87.

Le myélogramme est presque purement constitué par des placards de cellules leucosiques du même type. Il s'agit de cellules plutôt petites (12 μ de diamètre) dont le noyau multilobé contient des nucléoles. Le protoplasme est très peu étendu, toutes les cellules sont bourrées de granulations neutrophiles peroxydases positives.

Par ailleurs, la rate déborde de deux travers de doigt le rebord costal, il n'y a pas d'adénomégalias. Les gencives sont décolorées mais ne saignent pas.

Malgré l'administration de deux transfusions sanguines, l'anémie persiste et en peu de jours la stupeur de la malade se transforme en un véritable coma terminal. La malade meurt le 28 février, c'est-à-dire une semaine après la constatation du syndrome méningé. L'autopsie ne peut être effectuée.

En résumé. — Malade de 27 ans, enceinte de trois mois, s'étant livrée à une série de manœuvres abortives et chez laquelle on voit se constituer après des épisodes fébriles et hémorragiques relativement discrets, un syndrome méningé fébrile avec anémie intense ; l'examen ophtalmologique et les examens hématologiques montrent qu'il s'agit d'un cas d'évolution particulièrement rapide.

OBSERVATION VIII

Leucose aiguë lymphoblastique, aspect d'encéphalite pseudotumorale

(P. GALLAIS et H. COLLOMB)

RENÉ D..., 13 ans, rapatrié d'urgence de Brazzaville le 26 janvier 1954 par avion, pour des phénomènes neurologiques dont l'étiologie est obscure. L'hypothèse d'une « encéphalite tropicale » est soulevée malgré quelques anomalies de la formule sanguine.

Depuis la *mi-décembre 1953*, cet enfant accuse :

— des céphalées tantôt généralisées, tantôt plus localisées dans les régions temporales surtout à droite, évoluant par crises d'une demi-heure à une heure; ces céphalées ne s'accompagnent pas de vomissements;

— des vertiges avec impression de déséquilibre;

— des éclipses visuelles surtout marquées lors de la marche;

— une raideur de la nuque et quelques rachialgies survenant par crises;

— une asthénie importante, avec fatigabilité considérable à l'effort et dyspnée sans image pulmonaire anormale.

Ces manifestations s'accompagnent d'un état fébrile à 38-38°5, d'une augmentation de la V. S. à 40/80 et d'une formule sanguine qui, au début, n'oriente pas le diagnostic. Il n'existe ni adénopathie, ni splénomégalie.

Après trois semaines d'évolution, un nouvel hémogramme (*janvier 1954*) montre 60 000 globules blancs dont 40 p. 100 de formes jeunes blastiques. Le tableau clinique est par ailleurs inchangé.

A son arrivée à l'hôpital Michel-Lévy, le 26 janvier 1954, l'enfant présente, outre les symptômes déjà signalés, des rachialgies dorsales intenses, survenant subitement et disparaissant de même, calmées par la chaleur, et des douleurs thoraciques des 3^e et 9^e espaces.

L'examen neurologique montre :

— des signes méningés discrets : raideur de la nuque, Kernig;

— une sensibilité à la pression des apophyses épineuses de D₅, D₆, D₇;

— une maladresse importante de la main gauche sans diminution de la force musculaire et sans phénomènes cérébelleux évidents;

— une abolition des réflexes achilléens des deux côtés;

— un F. O. très altéré avec image de stase et hémorragies.

— un L. C. R. modifié : 0,56 g albumine; éléments : 9,6 lymphocytes;

— un E. E. G. anormal : ondes lentes θ (4 c/sec) ou δ dans les régions postérieures. L'hyperpnée détermine immédiatement une augmentation de l'importance des ondes lentes postérieures qui s'étendent à tout le cortex mais avec prédominance postérieure, toujours très marquée.

La température oscille autour de 38°. Il n'existe pas d'adénopathies, ni de splénomégalie, ni d'hépatomégalie.

L'examen hématologique montre : 2 940 000 hématies; 19 400 leucocytes; 180 000 plaquettes.

La formule leucocytaire : poly-neutro, 10 p. 100; lymphocytes, 20 p. 100; monocytes, 5 p. 100; leucoblastes atypiques nucléolés, 59 p. 100; cellules riedériformes, 6 p. 100.

La V. S. est de 85/120; le temps de saignement de sept minutes; le temps de coagulation treize minutes; lacet fortement positif.

Les radiographies osseuses ne montrent aucune altération du squelette. L'image thoracique est normale, la cutiréaction est positive.

Pendant la durée de sa brève hospitalisation, il faut signaler l'apparition d'épistaxis.

Évolution. — Le malade a été transféré à la clinique médicale de l'hôpital de la Conception (Pr OLMER), le 30 janvier 1954, en pleine poussée leucoblastique (48 000 G. B. dont 53 % de paramyéloblastes dans le sang, moelle leucoblastique).

Le traitement institué (aminoptérine, 1 mg; cortisone 150 mg; transfusion bihebdomadaire) efface les signes oculaires et rétablit l'équilibre hématologique (le 13 mars 1954, le sang et la moelle sont normaux). L'enfant quitte l'hôpital le 10 avril 1954 apparemment très amélioré.

Un mois après, le 8 mai 1954, le malade entre à nouveau à la clinique médicale pour une paraplégie apparue brutalement après des prodromes sensitifs ayant duré quelques jours (douleurs radiculaires lombaires à type de tiraillements qui s'étendent secondairement aux membres inférieurs des 2 côtés). La paraplégie est totale, les douleurs persistent dans les mollets. Il n'existe aucun trouble sensitif objectif. Aréflexie rotulienne et achilléenne, silence plantaire, abolition des crémastériens; rétention d'urine, miction par regorgement.

Des radiographies du rachis ne montrent aucune lésion osseuse. La ponction lombaire retire un liquide légèrement teinté qui contient 37 éléments et 3,10 mg d'albumine.

L'hélogramme et le myélogramme témoignent d'une poussée leucoblastique (G. B. : 23 000 dont 66 % de paramyéloblastes).

Le traitement (aminoptérine, transfusion, radiothérapie rachidienne) n'a aucun effet. Quelques mouvements réapparaissent au niveau du gros orteil gauche; les troubles sphinctériens persistent, il n'y a pas d'amélioration hématologique.

Les parents ramènent l'enfant chez eux. Il meurt deux jours après. Autopsie non pratiquée.

Commentaires. — La sémiologie neurologique ouvre et termine ici par deux tableaux différents l'évolution brève de la leucose aiguë.

Le tableau initial par ses troubles neurologiques diffus (vertiges, céphalées, éclipses visuelles) et des phénomènes plus précis (image d'œdème papillaire avec hémorragie, rigidité cervicale, dissociation albumino-cytologique du L. C. R., dysrythmie électrique) associés à des phénomènes généraux, évoque une encéphalite, voire une encéphalite pseudo-tumorale. Et avant que des signes hématologiques précis ne soient venus confirmer le diagnostic (que le type des hémorragies rétinienne évoquait déjà), des hypothèses ont pu être envisagées : méningite tuberculeuse, trypanosomiase, encéphalite d'origine indéterminée.

Le tableau final est plus classique. L'épisode paraplégique à peine précédé de quelques douleurs radiculaires est vraisemblablement la conséquence d'infiltrats rachidiens développés aux dépens de la dure-mère et qui, s'accom-

pagnant d'importants troubles circulatoires au niveau de la moelle, expliquent la brutalité de la paraplégie.

La radiothérapie est alors inopérante parce que trop tardive. Les rachialgies intenses, surtout marquées au début de l'évolution, évoquent à cause de leurs caractères très particuliers (apparition et disparition soudaine) les troubles vaso-moteurs des perturbations sériques (hyperglobulinémie, macroglobulinémie), témoins possibles de processus immunologiques.

OBSERVATION IX

Un syndrome du tronc cérébral au cours d'une leucémie aiguë

(PICARD, CHARBONNEL et VERCELETTO)

Le jeune B. A., 14 ans, sans passé pathologique, entre dans la maladie, début août 1947, par une asthénie et une poussée d'urticaire généralisé avec fièvre. Le père, médecin, institue un traitement antihistaminique et en quarante-huit heures, tout rentre dans l'ordre. Quelques jours plus tard, nouvelle poussée identique qui se résout aussi rapidement.

Mais l'enfant reste pâle et son père note alors la présence de quelques ganglions cervicaux ainsi qu'une hépatomégalie légère. Toutefois, personne ne s'inquiète particulièrement quand, le 1^{er} septembre au matin, l'enfant qui s'est levé comme d'ordinaire est pris d'un vertige intense avec déséquilibre, vomissements et diplopie.

Vu le soir même, il présente un syndrome neurologique tout à fait caractéristique avec :

1° A droite, une paralysie faciale périphérique et une paralysie complète de la VI^e paire.

2° A gauche, une anesthésie très nette à la piqure sur toute la région cervicale et le membre supérieur, les autres sensibilités y compris la thermique étant conservées. Le membre inférieur est moins touché, mais est tout de même le siège d'une hypoesthésie douloureuse.

3° Enfin, un gros syndrome vestibulaire central, caractérisé par un nystagmus horizontalo-giratoire très intense apparaissant dans le regard paramédian des deux côtés, avec une déséquilibre telle que le sujet ne peut rester debout, mais sans phénomènes cochléaires.

Le reste de l'examen neurologique est négatif. Les autres nerfs crâniens sont alors respectés. Il n'existe aucun signe pyramidal ni cérébelleux. Pas de réaction méningée.

Devant les signes infectieux (39°), on pense alors, le fond d'œil étant normal, à un processus encéphalitique. Mais l'examen général va apporter des éléments tels qu'un autre diagnostic étiologique s'impose immédiatement.

En effet, il existe une grosse hépatosplénomégalie : rate perceptible sur 20 centimètres, facilement accrochable, lisse et ferme, sans dureté excessive. Gros foie de 18 centimètres, débordant de trois travers de doigt.

Enfin, les deux régions cervicales, les creux axillaires, les aînes sont envahis de ganglions de moyen calibre, indolents et sans péri-adénite.

Par ailleurs, l'enfant est pâle, le teint plombé, la température à 39°, le pouls

à 120. L'haleine est fétide avec une muqueuse gingivale qui saigne facilement au contact.

Les examens de laboratoire confirment le diagnostic de leucémie aiguë :
Numération : 3 950 000 hématies; 400 000 leucocytes.

Formule blanche : cellules souche, 98 p. 100; poly, 2 p. 100. La lame porte presque uniquement de grandes cellules identiques, de 15 microns environ, au noyau volumineux.

Moelle sternale : les champs sont presque uniquement faits de grandes cellules au protoplasma foncé, au noyau volumineux, contenant 2 à 3 nucléoles.

Temps de saignement et de coagulation : normaux.

L. C. R. normal.

Fond d'œil normal.

L'évolution est foudroyante. Le lendemain 2 septembre, l'état neurologique s'est aggravé. On note des deux côtés avec prédominance à gauche, un ptosis et une grosse limitation du jeu oculaire dans toutes les directions, les pupilles restant intactes. Cette ophtalmoplégie nucléaire externe sera quasi-totale vingt-quatre plus tard.

Le malade meurt le jour même. Pas d'autopsie.

Commentaires. — Il s'agit donc d'un cas de paralysies multiples des nerfs craniens au cours d'une leucémie aiguë. La symptomatologie et la chronologie des faits observés évoquent l'existence de deux foyers situés dans le tronc cérébral :

1° L'un au niveau de la calotte protubérantielle droite, traduit par le syndrome alterne observé dès le premier jour, à savoir : *du côté droit* une paralysie faciale périphérique avec atteinte complète de la VI^e paire; *du côté opposé*, une anesthésie du cou et de tout le membre supérieur, portant électivement sur la sensibilité douloureuse, localisation protubérantielle encore confirmée par la présence d'un syndrome vestibulaire central typique.

2° L'autre au contraire, surtout pédonculaire, avec pour expression clinique une symptomatologie essentiellement ophtalmologique qui se complète en vingt-quatre heures pour revêtir l'aspect d'une ophtalmoplégie nucléaire externe.

L'étiologie qui s'imposait d'emblée, en jugeant seulement sur les signes neurologiques était une *poly-encéphalite*, diagnostic infirmé par le contexte clinique et biologique.

En l'absence d'autopsie, la pathogénie de ces troubles reste bien hypothétique, leur début brutal pouvant cependant faire évoquer un mécanisme vasculaire.

OBSERVATION X

Leucémie aiguë avec syndrome polynévritique et infiltration leucosique des nerfs

(Th. ALAJOUANINE, THUREL, CASTAIGNE et F. LHERMITTE)

M. M..., âgé de 60 ans, sans passé pathologique notable, commence juin 1947 à se plaindre de lassitude; celle-ci s'accentue dans les mois qui suivent et au mois d'avril entraîne un ralentissement d'activité qui conduisit le malade à se

faire examiner. On décèle alors une splénomégalie, la formule sanguine est altérée et l'hypothèse d'une hémopathie soulevée. Sur ces entrefaites, les signes neurologiques font leur apparition. Les troubles sensitifs sont les premiers en date : fourmillements dans les deux pieds (25 avril) puis dans les mollets et les cuisses, la paroi abdominale et thoracique inférieure, aux deux mains et aux avant-bras (1^{er} mai); puis surviennent des douleurs dans les mêmes territoires, douleurs brèves, térébrantes, intenses, fréquentes; siégeant au hasard dans le territoire des fourmillements, mais ne présentant pas le groupement en série des douleurs fulgurantes tabétiques. Les signes sensitifs ont atteint leur pleine extension lorsque le malade remarque (1^{er} mai) que les mouvements des pieds sont difficiles. La station debout et la marche deviennent impossibles dans les jours qui suivent. Le 4 mai le malade ne peut s'asseoir dans son lit, le 5 mai les membres supérieurs sont pris à leur tour, le 7 mai apparaît une gêne respiratoire, le 10 mai le malade entre à la Salpêtrière.

Examen. — 1^o SYNDROME NEUROLOGIQUE. — Le 10 mai l'examen neurologique met en évidence la coexistence d'un syndrome neurologique et d'une hémopathie. L'akinésie des membres inférieurs est presque totale : seuls persistent quelques mouvements des orteils et quelques contractions sans force des muscles de la racine. Les muscles latéro-vertébraux sont totalement paralysés; les grands droits et les obliques se contractent encore légèrement lors des efforts infructueux que fait le malade pour s'asseoir. Les muscles de la racine des membres supérieurs sont paralysés; quelques mouvements des avant-bras et des mains sont encore possibles, mais faibles. La parésie du diaphragme est très nette : la respiration accélérée (35 respirations à la minute, malade apyrétique) est à type costal supérieur et s'accompagne d'une dépression sous-costale à l'inspiration. Les autres territoires musculaires (nuque, face, masticateurs, muscles oculaires) sont indemnes.

A ces paralysies et parésies s'associent, une abolition complète de tous les réflexes tendineux des membres supérieurs et inférieurs, une abolition des réflexes cutanés abdominaux et crémastériens.

Le réflexe cutané plantaire est le plus souvent indifférent : à quelques excitations fortes, le gros orteil gauche a répondu par une ébauche d'extension et le membre inférieur droit par une esquisse de triple retrait.

Les muscles des territoires paralysés sont franchement hypotoniques mais ne présentent pas d'atrophie.

Les troubles sensitifs ont le même territoire que les troubles moteurs. Les signes subjectifs sont inchangés depuis le début de la maladie. Objectivement on ne décèle aucune anomalie des sensibilités tactile, douloureuse et thermique. La pression des masses musculaires et des troncs nerveux est modérément douloureuse. Aux membres inférieurs, la notion de position des orteils est troublée. Aux membres supérieurs, le malade paraît avoir gardé la notion du déplacement des doigts et de leur position, mais il est très gêné pour reconnaître la forme des objets. La perception des vibrations du diapason est diminuée aux quatre membres.

L'importance du syndrome moteur ne permet pas de rechercher l'existence d'une ataxie ou de troubles de la coordination.

Enfin, depuis les premiers jours de mai, les mictions s'effectuent de façon involontaire.

Le reste de l'examen neurologique est normal. Tous les nerfs crâniens paraissent indemnes. L'examen ophtalmologique ne décèle aucune anomalie. Il n'y a pas de syndrome méningé clinique.

Ponction lombaire : pas de blocage à la manœuvre de Q. Stookey; 1,8 lymphocyte; 0,71 g d'albumine par litre. B. W. négatif dans le L. C. R. comme dans le sang.

2° SYNDROME HÉMATOLOGIQUE. — Le malade est pâle, il a une grosse rate percutable et palpable, des adénopathies axillaires et sus-claviculaires de volume modéré.

Examen hématologique : 3 500 000 hématies par millimètre cube.

Taux d'hémoglobine : 70 p. 100.

Quarante-deux mille leucocytes par millimètre cube dont 22 p. 100 de polynucléaires neutrophiles, 2 p. 100 de monocytes, 10 p. 100 de grands lymphocytes normaux et 66 p. 100 de cellules mononucléées de taille moyenne, arrondies, avec un protoplasme basophile sans granulation en croissant et avec un gros noyau finement structuré, présentant 1 à 2 nucléoles.

La ponction sternale ne montre aucune anomalie de structure des lignées érythroblastique et myéloïde. Proportionnellement, les éléments normaux se trouvent cependant raréfiés du fait de l'extrême abondance de cellules mononucléaires exactement semblables à celles du sang. Les temps de saignement et de coagulation sont normaux.

L'évolution est simple à tracer. Le syndrome hématologique resta inchangé; le syndrome neurologique continua à progresser, malgré le traitement (vitamine B₁, strychnine et analeptiques respiratoires). Les troubles sensitifs furent les premiers à s'étendre. Les fourmillements gagnèrent la région cervicale, puis le menton, enfin la moitié antérieure de la face. En même temps des sensations pénibles (comparées à des pointes de clou) faisaient leur apparition aux paumes.

Vers le 15 mai le malade eut de la peine à soulever sa tête du plan du lit, le 16, il commença à être gêné dans la déglutition. On constata alors une abolition du réflexe vélo-palatin. La voix ne fut pas modifiée. Les signes neurologiques objectifs aux quatre membres restèrent inchangés. Un examen électrique ne montra aucune anomalie des réponses aux excitations neuromusculaires. Le 18 mai, alors qu'il n'y avait aucun foyer infectieux apparent, la température jusque-là normale s'éleva. Le 20 mai, le malade succomba brutalement au cours d'une syncope respiratoire.

L'étude anatomopathologique montra au niveau des nerfs périphériques, des racines, de la moelle, du bulbe et également du reste du système nerveux central, une accumulation de cellules leucosiques situées dans la lumière des capillaires et des veinules ainsi qu'une infiltration de quelques espaces périsvasculaires par des éléments cellulaires du même type, en nombre modéré.

Les altérations cellulaires (de type ischémique) n'étaient importantes que dans les olives bulbaires et dans les cornes antérieures de la moelle, où les cellules ganglionnaires présentaient des lésions de cytolysse et de caryolysse.

En résumé. — Syndrome à type de polynévrite ascendante ayant débuté aux membres inférieurs un mois avant que ne fût diagnostiquée une leucémie aiguë. L'extension progressivement ascendante des troubles bilatéraux et symétriques entraîna la mort par syncope respiratoire. L'autopsie fit la preuve de l'infiltration leucosique du système nerveux central et surtout périphérique, qui semble cependant insuffisante à expliquer les manifestations neurologiques.

OBSERVATION XI

Aspect de polyradiculonévrite douloureuse et leucémie aiguë

(GIROIRE, CHARBONNEL, VERCELLETO et LEMOUROUX)

Enfant D..., 7 ans : présente, en 1952, une quadriplégie précédée pendant trois semaines par des dysesthésies et une parésie progressive de même topographie.

A l'examen, quadriplégie symétrique avec déficit moteur identique sur les extrémités proximales et distales, atrophie musculaire diffuse, abolition des réflexes tendineux, hypoesthésie vibratoire, troncs nerveux douloureux, pas de troubles sphinctériens, psychisme et nerfs craniens indemnes. Le reste de l'examen somatique est normal : il n'y a ni pâleur, ni splénomégalie, ni ganglions, ni hémorragie cutanée ou muqueuse. Il n'est pas fait de P. L. Le diagnostic de polyradiculonévrite de Guillain et Barré est porté en même temps qu'est formulé un pronostic favorable.

Un mois plus tard l'enfant est revu : son état s'est aggravé ; il est pâle, la rate est grosse ; il présente des hémorragies gingivales. Une formule sanguine confirme l'existence d'une leucémie aiguë et l'enfant succombe en une quinzaine de jours.

En résumé. — Tableau de polyradiculonévrite douloureuse chez un enfant de 7 ans, éveillant l'idée d'un syndrome de Guillain et Barré, et ayant précédé d'un mois environ une symptomatologie classique de leucémie aiguë.

OBSERVATION XII

Tableau de compression médullaire, révélateur d'une leucémie aiguë

(GIROIRE, CHARBONNEL, VERCELLETO et LEMOUROUX)

Enfant B..., 12 ans ; présente pour la première fois, subitement, le 20 mai 1956, des douleurs bilatérales en ceinture, de type radiculaire, à la base du thorax. L'examen objectif, la radiographie du rachis sont normaux. Six jours plus tard, ces douleurs persistant, apparaît une parésie des membres inférieurs qui croît rapidement.

Hospitalisation le 28 mai 1958. L'examen note alors : paraplégie flasque avec abolition des réflexes tendineux. Babinski bilatéral, troubles sphinctériens,

anesthésie globale remontant jusqu'à D7. Intégrité des membres supérieurs et des nerfs craniens. Il existe une légère raideur de la nuque et une parésie des derniers intercostaux. »

Pas de fièvre (37°2). Pas de splénomégalie. Pas d'hémorragie cutanée ou muqueuse. Existence d'une petite adénopathie axillaire gauche.

Une P. L. montre un blocage à l'épreuve de Queckenstedt. Le L. C. R. contient : albumine, 5 grammes et moins de 1 lymphocyte par millimètre cube. Aucun signe clinique d'hémopathie, sauf une légère pâleur avec décoloration conjonctivale. L'examen hématologique affirme la leucose aiguë : 3 100 000 hématies, 12 500 leucocytes, dont 85 p. 100 de leucoblastes. Moelle sternale : 72 p. 100 leucoblastes.

En résumé. — Tableau de compression médullaire précédant la découverte d'une leucose aiguë d'évolution rapide.

OBSERVATION XIII

Aspect pseudomyopathique et leucémie aiguë

(GIROIRE, CHARBONNEL, VERCELLETO et LEMOUROUX)

Enfant H..., 4 ans; présente en août 1955, un épisode fébrile avec diarrhée, convulsions. Sous l'influence d'un traitement banal, tout rentre vite dans l'ordre. A partir du mois d'octobre la famille remarque des troubles de la marche; l'enfant ne peut courir, se fatigue rapidement, demande à être porté. Chute à deux reprises en octobre et novembre 1955 sans perte de connaissance; un E. E. G. décèle des altérations bilatérales et symétriques.

Les symptômes s'aggravant : hospitalisation en décembre 1955. L'examen note alors :

— Anomalies de la marche (lordose), difficulté pour se relever, avec diminution importante de la force musculaire sur les masses sacro-lombaires, la ceinture pelvienne, la sangle abdominale, le psoas gauche et atrophie de ces muscles.

— Pas de troubles de la sensibilité, pas d'aréflexie tendineuse.

— Ni splénomégalie, ni adénopathie, pas d'hémorragie.

Le diagnostic de myopathie ne peut être retenu devant l'évolution rapide de la maladie, et la pâleur conduit à un examen hématologique : 2 700 000 hématies, hémoglobine 50 p. 100, 4 200 leucocytes. Mais un frottis de moelle montre 80 p. 100 de leucoblastes.

Le traitement (cortisone et transfusions) amène en deux mois une amélioration considérable du syndrome neurologique et de l'anémie.

Le dernier examen sanguin de février 1956 ne montre toujours pas de leucoblastes dans le sang. On perd ensuite la trace de l'enfant.

En résumé. — Syndrome pseudo-myopathique localisé à la ceinture pelvienne chez un enfant de 4 ans, premier symptôme d'une cryptoleucose. C'est uniquement la pâleur qui a motivé les examens hématologiques conduisant au diagnostic exact.

OBSERVATION XIV

Syndrome de la fosse postérieure et leucémie aiguë

(GIROIRE, CHARBONNEL, VERCELLETTO et P. LEMOUROUX)

Josette O..., 36 ans, institutrice, a été bien portante jusqu'au 15 octobre 1955 date à laquelle elle a fait une fausse couche de trois mois et demi, avec élévation thermique, adynamie, subcoma durant vingt-quatre heures.

En décembre, après un intervalle libre de près de deux mois, apparaissent des céphalées violentes, à type de battements, avec paroxysmes hyperdouloureux accompagnés de vomissements. Le 8 décembre, l'aggravation survenue justifie l'hospitalisation dans un service de neurochirurgie d'une ville voisine où l'on constate l'existence d'un syndrome d'hypertension intracranienne (céphalée, vomissements, stase papillaire), associé à un état de déséquilibre avec Romberg, troubles de la marche, sans nystagmus ni symptôme cérébelleux. Le 14 décembre ces phénomènes suscitent une ventriculographie qui, après évacuation d'un liquide sous tension, montre des ventricules symétriques, mais très dilatés. Sur un des profils, l'aqueduc de Sylvius semble amputé, avec une moitié supérieure dilatée et coudée. Tous ces éléments cohérents conduisent au diagnostic logique de tumeur de la fosse postérieure comprimant l'aqueduc. A l'intervention, le neurochirurgien ne trouve pas de tumeur, mais un épaississement de l'arachnoïde et à la pointe du calamus, un très gros bourrelet qui obture en partie l'orifice du canal rachidien.

Cette masse, note-t-il, fait partie intégrante de la moelle, elle est très douloureuse au moindre attouchement. La localisation ne permettant aucune biopsie, il se retire sans avoir pu préciser la nature de cette formation. La décompression consécutive à la trépanation entraîne une amélioration progressive et importante de la symptomatologie : suppression des vomissements et des céphalées, atténuation de la stase papillaire. L'état devient assez satisfaisant pour permettre une activité professionnelle réduite de mars à juin, époque à laquelle le réveil des douleurs frontales et occipitales impose un nouvel arrêt. Réapparition de la symptomatologie antérieure : démarche hésitante, signe de Romberg, nausées, petites secousses dans le bras droit, aggravation du flou papillaire qui avait d'ailleurs incomplètement disparu.

Pour des raisons familiales, la malade est cette fois amenée à Nantes dans le service de neurologie de l'hôpital Saint-Jacques, où son aspect clinique motive le même diagnostic que celui formulé précédemment : syndrome de la fosse postérieure. La présence de troubles cérébelleux avec voix scandée et dysmétrie bilatérale, corrobore d'ailleurs cette opinion.

La négativité de la première intervention chirurgicale incite à envisager l'existence d'une tumeur intraprotubérantielle et un traitement radiothérapique « de consolation » est instauré. Dépasant toute attente, ce traitement amène dès la troisième séance une nette amélioration de la symptomatologie nerveuse. En revanche, nous sommes frappés par une fièvre continue, oscillant entre 38° et 38°5 et une pâleur qui s'accentue. Ces symptômes sont d'abord attribués à l'effet des rayons; mais leur intensité, leur aggravation progressive ne tardent pas à paraître insolites et malgré l'absence de toute hémorragie

cutanée ou muqueuse, de splénomégalie ou d'hypertrophie ganglionnaire, un examen sanguin est effectué; il donne le résultat suivant :

Globules rouges	2 850 000
Globules blancs	8 200

Inversion de la formule blanche : 15 p. 100 de métamyélocytes neutrophiles sans leucoblastes.

Ces chiffres laissant un doute, on effectue un frottis de moelle sternale qui décèle : « des cellules très atypiques avec un noyau finement réticulé, il s'agit vraisemblablement de leucoblastes; les cellules appelées métamyélocytes dans le sang étant sans doute des leucoblastes ». Traitement : transfusions sanguines, radiothérapie, cortisone (Pr PICARD).

De décembre 1956 à février 1957, période de rémission. L'amélioration de l'état sanguin et nerveux est telle que la malade quitte l'hôpital en janvier et que la famille met en doute le diagnostic et le pronostic portés.

Fin février, apparition en quarante-huit heures d'une paraplégie complète avec troubles sensitifs à tous les modes remontant jusqu'en D7.

Inefficacité de la radiothérapie locale associée à l'intensification du traitement par transfusions et cortisone.

Décès le 18 avril 1957.

Commentaires. — La difficulté toute particulière du diagnostic est à souligner. Même après des examens paracliniques bien conduits, l'erreur paraissait fatale sans l'examen du médullogramme.

GROUPE II. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES AU COURS DE LEUCÉMIES AIGÜES CONNUES

OBSERVATION XV

Leucémie aiguë et aspect de méningo-encéphalite avec paralysie du VII, du VI, hémianopsie, puis cécité

(SERVICE DU Pr J. BERNARD)

JOELLE B..., 7 ans. Le début clinique de la maladie remonte à novembre 1955. L'asthénie progressive, l'anorexie, un subictère conjonctival font pratiquer un hémogramme : 4 400 000 hématies, 46 000 globules blancs avec 90 p. 100 blastes. Un traitement par transfusions de sang, Cortancyl, Purinéthol est entrepris; en février 1956, première rémission incomplète : 6 000 blancs, 66 000 plaquettes; moelle blastique.

Vers le 15 mars 1956 apparaissent des vomissements faciles et une céphalée intense. Fin avril, alors que persiste la rémission incomplète, les céphalées deviennent intolérables; l'on note alors une raideur de la nuque modérée,

un syndrome de déshydratation extracellulaire. Par ailleurs, la rate déborde de deux travers de doigt, il n'y a ni hépatomégalie, ni adénopathies. Devant ce tableau évoquant une localisation cérébro-méningée, l'enfant est hospitalisé dans le service. Pratiques d'urgence : l'examen de fond d'œil décèle des signes d'hyperémie et de stase au début; l'E. E. G., une surcharge pathologique en fréquences lentes et quelques altérations occipitales droites au cours de l'hyperpnée.

Le 26 avril 1958 : raideur de la nuque, hypotonie des membres inférieurs. Aréflexie ostéo-tendineuse des quatre membres, cutanés abdominaux abolis, cutanés plantaires en flexion. L'hémogramme objective : 4 000 000 hématies, 6 600 blancs dont 58 p. 100 polynucléaires et 42 p. 100 lymphocytes, 210 000 plaquettes. La moelle est blastique.

Le lendemain, l'enfant est très abattue, dans une torpeur confinant au coma; la céphalée occipitale semble augmenter d'intensité et apparaît une paralysie faciale droite de type périphérique. Devant ce tableau, l'on soulève l'hypothèse d'une méningo-encéphalite ou d'une « tumeur » leucoblastique et l'on décide de faire une série de séances de radiothérapie crânienne. La P. L. confirme l'hypothèse de méningite blastique retirant un L. C. R. hypertendu, trouble et très chargé en cellules jeunes.

Le 30 avril, amélioration clinique nette après trois séances de radiothérapie, le coma a disparu, la paralysie faciale également, mais l'hypotonie et l'aréflexie persistent et apparaît une paralysie du VI gauche. Le 3 mai, après une séance, l'enfant est si améliorée cliniquement, malgré le strabisme qui persiste, qu'elle quitte le service. Le 7 mai, un E. E. G. montre la quasi-disparition du delta sur les tracés, une discrète raideur de la nuque persiste, la rémission sanguine continue, la radiothérapie est poursuivie. Le 25 mai, l'état général est bon, mais le L. C. R. contient de très nombreux éléments dont 100 p. 100 sont des hémoblastes.

Traitement : Cortancyl : 30 milligrammes; 6-mercapto-purine : 1,5 comprimé par jour.

Alors que la rémission sanguine persiste toujours, le 19 juin 1955, la P. L. retire un liquide trouble : 1 120 leucoblastes par millimètre cube, altérés.

Le 6 août 1956, la reprise des céphalées et des vomissements fait faire un nouveau bilan; hémogramme : 4 000 000 globules rouges, 200 000 plaquettes; 7 800 globules blancs, sans formes jeunes; L. C. R. : 90 p. 100 de leucoblastes; F. O. : normaux; mais l'E. E. G. montre de très graves altérations mal systématisables, diffuses avec maximum occipital gauche. La radiothérapie crânienne est entreprise alors, conjuguée avec l'injection intraveineuse de solutions hypertoniques. Le Cortancyl est arrêté. Après huit séances, le 17 août : spectaculaire amélioration du tracé encéphalographique; il ne persiste que des altérations minimales. Le strabisme a même disparu durant vingt-quatre heures.

Le 16 septembre, il disparaît complètement (4 séances supplémentaires); l'examen note une douleur osseuse de l'épine iliaque antérieure droite. Hémogramme : 4 000 000 globules rouges, 165 000 plaquettes, 6 600 globules blancs, pas de leucoblastes. Le 5 octobre 1956, une nouvelle poussée méningo-encéphalique, avec réapparition passagère du strabisme se traduit par un E. E. G. présentant des altérations lentes. L. C. R. trouble : éléments innombrables, hémoblastes à 100 p. 100; sucre 0,40 g; chlorures 6,65 g; albumine

2,10 g. Le sang et même la moelle n'objectivent plus de leucoblastes. Il existe par ailleurs sur le cliché pulmonaire une grosse opacité homogène rétrosternale surmontant l'opacité cardiaque, évoquant une adénomégalie. Le fond d'œil est normal mais l'examen du champ visuel découvre une hémianopsie latérale homonyme droite. Traitement : Cortancyl, 25 milligrammes, Purinéthol, radiothérapie crânienne.

Le 16 octobre, la perte de la vision est totale et l'examen du fond d'œil, normal — bien que nous n'ayons pas la notion de l'état des réflexes pupillaires à ce stade — peut toutefois faire évoquer l'hypothèse d'une hémorragie de la région occipitale.

Le 23 octobre, le traitement ne peut faire régresser le syndrome méningé très marqué, avec attitude en chien de fusil. L'amaurose persiste. Hémogramme 4 000 000 globules rouges, 26 000 globules blancs dont 76 p. 100 poly, sans blastes.

Le 20 novembre 1956 : les signes neurologiques persistent, l'état général s'aggrave. L'hémogramme : 4 000 000 globules rouges, 94 000 globules blancs dont 48 p. 100 blastes. La moelle en contient 72 p. 100. Traitement : 6-mercaptopurine, 2 comprimés; Cortancyl, 40 milligrammes, arrêt des rayons.

Au début de décembre, l'enfant en poussée rentre chez elle et y meurt au début de janvier 1957. Autopsie impossible.

En résumé. — Au cours d'une rémission partielle, cinq mois après le diagnostic de leucose aiguë chez une enfant de 7 ans : apparition d'un aspect de méningo-encéphalite avec leucoblastorrhachie, atteinte du VII, du VI, hémianopsie. Nette rémission des troubles cliniques et encéphalographiques après radiothérapie crânienne. Une nouvelle poussée cérébro-méningée avec amaurose n'est plus sensible au traitement. La mort survient quatorze mois après le diagnostic de leucose.

OBSERVATION XVI

Méningite leucémique

(SERVICE DU P^r J. BERNARD)

JEAN-JACQUES L., 3 ans. Leucose aiguë découverte en février 1954 à l'occasion d'un syndrome infectieux avec fièvre à 40°. Deux rémissions complètes, la première de trois mois, la seconde d'un mois précédant une troisième rémission, clinique seulement, en novembre 1954.

La moelle contient alors 50 p. 100 de leucoblastes, mais est normale le 9 décembre 1954. Le lendemain, l'enfant présente un syndrome méningé avec céphalées, vomissements faciles, raideur de la nuque, Brudzinski; il n'y a ni adénomégalie, ni splénomégalie. Hémogramme : 5 000 000 d'hématies, 16 600 globules blancs avec 61 poly-neutro, 27 lymphocytes, 2 monocytes, 2 plasmocytes, 1 hémoblaste. Au F. O. : légère stase bilatérale; malgré la stase la P. L. est pratiquée et retire un L. C. R. contenant : albumine, 1,1 g; éléments, 1 920 leucoblastes.

Deux jours après la rechute sanguine se confirme avec 6 p. 100 d'héloblastes.

Les signes méningés régressent. En *janvier 1955*, apparaît un léger strabisme à gauche, la céphalée s'accroît. Mais jusqu'à la mort (*avril 1955*), les signes méningés ne reparaitront pas. Pas d'autopsie.

Commentaires. — Il faut souligner la rareté des rechutes du type méningé associant une leucoblastorrhachie et un myélogramme normal (24 h auparavant).

OBSERVATION XVII

Méningo-encéphalite avec hémiplégie et leucémie aiguë

(SERVICE DU Pr J. BERNARD)

PHILIPPE S..., 30 mois. La leucose aiguë est découverte en *juin 1954*. Elle associe alors pâleur profonde, asthénie croissante, douleurs osseuses des membres inférieurs et adénomégalie bilatérale parotidienne. Le traitement antifolique et hormonal amène rapidement une rémission clinique et sanguine qui persiste jusqu'à *novembre 1954*. Un œdème facial cortisonique fait stopper la corticothérapie en *janvier 1955*. Quinze jours après, les parents remarquent un ptosis gauche, une chute de la commissure labiale gauche. Hospitalisation le *15 février 1955*.

A l'entrée, l'enfant apyrétique, stuporeux présente un œdème infiltrant tous les téguments. Il existe une hémiplégie gauche avec paralysie faciale gauche nette, hypotonie du membre inférieur gauche, abolition des réflexes ostéo-tendineux du côté gauche, cutané plantaire gauche en extension. Le myélogramme révèle 13 p. 100 de leucoblastes. L'examen du F. O. est par-normal. La P. L. amène un L. C. R. trouble : albumine, 0,30 g; éléments, 10 900 par millimètre cube; leucoblastes à 100 p. 100; sucre, 0,10 g; chlorures, 6,75 g.

Le *22 janvier* l'hémiplégie semble régresser légèrement, surtout au membre inférieur où le talon décolle du plan du lit, Kernig à 60°. L'E. E. G. est très altéré : anomalies généralisées à maximum postérieur. La P. L. retire quelques gouttes d'un liquide extrêmement épais où fourmillent les leucoblastes.

Le *5 mars 1955*, les ponctions étagées ne retirent pas de liquide.

Hémogramme : 4 700 000 globules rouges, 8 400 globules blancs : 27 poly, 57 lympho, 13 leucoblastes.

Traitement : on associe l'aminoptérine à la 6-mercaptopurine.

Le *8 mars* les F. O. sont normaux, l'encéphalogramme reste très altéré et l'enfant plonge dans un coma d'où il ne sortira pas.

Décès le *12 mars 1955*. Pas d'autopsie.

Commentaires. — Devant cet enfant de 30 mois, leucémique connu et traité depuis six mois, chez lequel on trouve :

1° Une infiltration tégumentaire massive.

2° Une hémiplégie gauche, semblant remonter au 15 janvier 1955, se pose le problème de l'origine de cet accident neurologique :

— accident dû au traitement hormonal?

— ou complication propre de la leucose aiguë?

Mais l'existence d'une leucoblastorrhachie intense témoigne d'une atteinte méningo-encéphalique par le processus leucoblastique et permet de se rallier à la deuxième hypothèse.

OBSERVATION XVIII

Leucémie aiguë et hémiplégie flasco-spasmodique

(SERVICE DU P^r J. BERNARD)

LUCIENNE B..., 14 ans. Hospitalisée le 26 novembre 1954 à l'Hôpital de Versailles pour asthénie et pâleur extrêmes accompagnant une angine érythématopultacée fébrile.

L'hémogramme indique 1 400 000 hématies, 75 000 plaquettes et 3 000 globules blancs dont 32 p. 100 de leucoblastes. Les frottis sternaux montrent 82 p. 100 de leucoblastes. Le traitement : petites transfusions de sang, cortisone améliore l'état général et la formule sanguine mais les cellules jeunes ne disparaissent pas, les plaquettes tombent à 50 000. Dans la nuit du 14 au 15 décembre, une hémiplégie gauche apparaît progressivement, précédée de douleurs vives dans le bras gauche.

Le 15 au matin, l'examen note une hémiplégie flasque à gauche, prédominant au membre supérieur où est aboli tout réflexe ostéo-tendineux, Babinski gauche. Par ailleurs, il n'existe pas de céphalées, pas de signes méningés, aucun signe hémorragique et l'étude de la crase sanguine s'avère normale. L'enfant est alors transférée dans le service de M. Jean BERNARD.

La pâleur et l'asthénie ne se sont pas modifiées. Il n'y a pas de purpura, ni de splénomégalie. On note un muguet jugal. L'hémiplégie permet quelques mouvements de la cuisse et de la jambe, mais pied et orteils sont paralysés : clonus du pied, Babinski gauche, rotulien gauche vif. Au membre supérieur gauche hypotonique, aucun mouvement n'est possible. Il n'existe pas de troubles sensitifs ou trophiques. La face est parésisée du côté gauche. Il n'existe pas d'autre atteinte des paires craniennes. Pas de troubles sphinctériens.

Les troubles neurologiques persistent inchangés jusqu'à la mort qui survient le 23 décembre 1954. Pas d'autopsie.

Commentaires. — Hémiplégie gauche survenue quinze jours après la découverte d'une leucose aiguë. Hémiplégie flascospasmodique à prédominance brachio-faciale. Sa pathogénie en l'absence de vérification anatomique, ne peut être qu'évoquée :

- a) Thrombose leucocytaire au niveau d'un petit vaisseau cortical?
- b) Hémorragie localisée?
- c) Anoxie favorisée par l'anémie intense.

d) L'hypothèse d'une tumeur leucosique, seule, semble pouvoir être exclue, étant donné la rapidité de l'installation, l'absence d'évolutivité des troubles.

Aucune de ces hypothèses ne peut être partiellement confirmée par les examens complémentaires : en particulier la crase sanguine était à peu près normale, l'examen du fond d'œil également.

OBSERVATION XIX

Leucémie aiguë et hémiplégie

(SERVICE DU Pr J. BERNARD)

LUCIENNE G..., 24 ans. Leucémie aiguë découverte en *mars 1957* : gingivite hypertrophique et hémorragique, adénomégalie sous-maxillaire gauche. Hémogramme : 800 000 globules blancs dont 78 p. 100 de blastes.

Début *juillet 1957* : pâleur intense, hépatosplénomégalie, douleurs osseuses diffuses; 116 000 globules blancs, 900 000 hématies, 91 p. 100 blastes. Traitement : Cortancyl, 200 milligrammes, transfusions de sang. Le 27 juillet, à 10 heures, apparition brutale d'une *hémiplégie droite* avec aphasia motrice. Coma.

Mort dans l'après-midi. Pas d'autopsie.

OBSERVATION XX

Leucémie aiguë et comitialité

(SERVICE DU Pr J. BERNARD)

LUC CH..., 7 ans. L'enfant, atteint d'achondroplasie, entre dans la maladie en novembre 1957 avec l'apparition d'une lésion ulcéro-inflammatoire, rapidement nécrotique de l'aile du nez, qu'accompagnent bientôt une stomatite aphteuse et une gingivite hémorragique. Hospitalisation *fin novembre 1957*.

A l'entrée, l'état de la bouche évoque immédiatement le diagnostic de leucose aiguë que confirme la présence de 70 p. 100 d'hémoblastes du genre promyélocyte, sur les frottis de la moelle sternale. Traitement : Cortancyl, 120 milligrammes par jour (poids : 12 kg). Cinq jours après, éclate un état du mal convulsif de plusieurs heures qui va être difficile à juguler. Le Cortancyl est baissé à 30 milligrammes. Il faut cependant noter que l'enfant avait présenté pour la première fois, six mois auparavant, une crise convulsive généralisée typique.

L'examen du L. C. R. est normal : éléments, 0,2; les F. O. sont normaux. Mais un E. E. G. montre l'altération du tracé dans les dérivations postérieures : (éléments très lents, polymorphes et de fort voltage, S. L. I. légèrement activante). Les crises convulsives ne se répètent pas durant le traitement qui amène une rémission de deux mois à l'issue de laquelle le malade retourne chez lui pour y décéder. Un contrôle encéphalographique fait avant son départ, précisait de nouveau les mêmes altérations que précédemment. Pas d'autopsie.

Commentaires. — La survenue d'un état de mal épileptique quelques jours après l'installation d'une corticothérapie à très forte dose, soulève évidemment avant tout l'hypothèse d'un accident thérapeutique; par ailleurs l'existence, six mois auparavant, d'une crise convulsive fait évoquer aussi bien une comitialité essentielle. L'hypothèse d'une localisation cérébrale de la leucose aiguë semble donc bien fragile, en tout cas les examens complémentaires (F. O. et L. C. R. normaux) ne permettent guère de précisions

OBSERVATION XXI

Leucémie aiguë et comitialité

(SERVICE DU P^r J. BERNARD)

CLAUDINE P., 16 mois. En août 1956, à l'âge de 13 mois, la pâleur, un purpura, des œdèmes palpébraux font découvrir la leucémie aiguë. On note une légère décalcification sur les clichés du crâne, des altérations lentes et rythmiques sur les tracés encéphalographiques occipitaux.

Traitement : Aminoptérine, Cortancyl qui permettent une rémission complète, sanguine et médullaire.

En février 1957, l'état général s'altère subitement et apparaissent des *crises convulsives généralisées* qui vont aller en augmentant de fréquence, jusqu'à la mort survenant fin février 1957 dans un tableau de purpura nécrotique hautement fébrile.

L'autopsie montre l'existence de foyers hémorragiques encéphaliques, localisés autour de certains vaisseaux et associés à un œdème diffus du parenchyme cérébral. En d'autres points, il existe des foyers franchement nécrotiques à type de ramollissement cérébral.

OBSERVATION XXII

Leucémie aiguë et paralysie faciale périphérique

(SERVICE DU P^r J. BERNARD)

CLAUDE D., 10 mois. Apparition d'une *paralysie faciale* droite de type périphérique deux mois après la découverte d'une leucose aiguë lymphoblastique. Pas d'autres signes neurologiques associés.

OBSERVATION XXIII

Leucémie aiguë et paralysie faciale périphérique

(SERVICE DU Pr J. BERNARD)

MICHEL S..., 9 ans. Leucémie aiguë diagnostiquée en *avril 1954* : absolument typique cliniquement; l'hémogramme accuse 2 800 000 hématies, 574 000 globules blancs qui sont des hémoblastes à 97 p. 100. Traitement : Purinéthol, aminoptérine, Cortancyl, transfusions de sang.

Après un mois, rémission sanguine, le myélogramme montre encore 9 p. 100 d'hémoblastes. Cliniquement : adénomégalie modérée dans tous les territoires ganglionnaires (100 % de cellules jeunes à la ponction).

En *juin 1956*, *paralysie faciale* gauche de type périphérique.

Pas d'autres signes neurologiques associés. L'E. E. G. est normal. Un essai de radiothérapie parotidienne n'amènera pas de modification franche de la paralysie faciale qui persiste jusqu'à la mort, en juillet 1956. Pas d'autopsie.

OBSERVATION XXIV

Leucémie aiguë et syndrome méningé clinique

(SERVICE DU Pr J. BERNARD)

JEAN-CLAUDE B..., 12 ans. Leucose aiguë diagnostiquée après cinq mois marqués par une asthénie croissante, un état fébrile, des angines répétées.

A l'entrée dans le service en *juillet 1954*, il n'existe qu'un purpura thoracique et une hépatomégalie. La moelle sternale est entièrement blastique. L'évolution se fait rapidement vers la mort qui survient en août 1954, précédée dix jours auparavant par un *syndrome méningé* avec raideur de la nuque, Kernig, Babinski unilatéral. Dans le L. C. R. : 0,4 élément, albumine, 0,18 g. Pas d'autopsie.



ÉTUDE CLINIQUE

Nous allons maintenant nous efforcer de regrouper dans un cadre commun, les différents aspects de troubles neurologiques, qu'ils soient révélateurs ou qu'ils surviennent lors d'une leucémie aiguë connue.

Dans un deuxième temps, nous étudierons les troubles neurologiques par rapport au diagnostic de leucémie aiguë.

Enfin, nous verrons que ces troubles semblent pouvoir survenir au cours de toutes les leucoses aiguës quel que soit leur type hématologique.

I. — ÉTUDE CLINIQUE GÉNÉRALE

A. — LES MANIFESTATIONS ENCÉPHALO-MÉNINGÉES

Leur symptomatologie est assez variable.

a) Il peut s'agir d'un tableau clinique *diffus* :

1° Un aspect d'**encéphalite** est réalisé par le malade de l'observation VIII (GALLAIS et COLLOMB) associant vertiges, céphalées, éclipses visuelles, œdème papillaire, rigidité cervicale, dyspnée *sine materia*, troubles thermiques. On conçoit qu'avant la connaissance de l'hémogramme, bien des hypothèses aient pu être avancées, en particulier une méningite tuberculeuse.

2° Au maximum, une **mort brutale** précédée d'un **coma** bref peut poser un problème médico-légal. C'est le cas du malade de DUVOIR et PHILIPPE, un enfant de 3 ans dont la mort subite fit pratiquer l'autopsie et découvrir des hémorragies cérébrales multiples.

C'est le cas également du malade de HUTINEL et MARTIN où une leucose aiguë latente se termina par une mort brutale.

3° On observe parfois un **état convulsif généralisé** (obs. XX et XXI) pouvant aller jusqu'à l'état de mal, s'accompagnant d'altérations lentes des encéphalogrammes.

b) Ailleurs, le tableau clinique est plus **circonscrit**.

1° Il peut s'agir d'**hémiplégie** (obs. XVII, XVIII, XIX) d'installation parfois progressive (15 j dans l'obs. XVII), parfois brutale (obs. XIX). L'hémiplégie précède généralement de peu la mort qui peut survenir le jour même (obs. XIX); HALLE, GARNIER.

Une **hémianopsie latérale homonyme**, précédant une amaurose définitive fut notée dans l'observation XV.

Ailleurs, une **crise Bravais-Jacksonienne** annonce la leucémie : FABIAN et NAEGELI l'ont signalée au cours d'une leucose aiguë évoluant en sept semaines chez un enfant. L'autopsie montra l'existence d'une hémorragie cérébrale.

A côté de ces troubles évoquant une lésion hémisphérique, il est d'autres aspects circonscrits :

2° Un **syndrome du tronc cérébral**, révélateur d'une leucémie aiguë est rapporté par PICARD, CHARBONNEL et VERCELLETO (obs. IX). L'enfant présentait des troubles évoquant l'existence de deux foyers du tronc cérébral :

— Un syndrome alterne avec paralysies du VI et VII droits, anesthésie cervicobrachiale controlatérale, syndrome vestibulaire central, évoquant une lésion protubérantielle.

— Une symptomatologie oculaire, faisant penser à un foyer pédonculaire.

Rapprochons en a) le *syndrome de rigidité décérébrée* également révélateur, avec hypertonie des membres inférieurs, hypotonie de la nuque et des membres supérieurs, enroulement des bras en pronation, qui est observé chez la petite Micheline P... (obs. II). Le contexte clinique était évocateur d'une méningococcémie mais le diagnostic fut redressé par la lecture de l'hémogramme.

b) Le *syndrome de la fosse postérieure* observé par GIROIRE et collaborateurs (obs. XIV).

3° Un **syndrome infundibulo-hypophysaire**. — a) Un *diabète insipide* au cours d'une leucose aiguë, évoque une localisation infundibulaire. Celle-ci a été retrouvée par JOSEPH, LEVIN et par FEBEREY, l'infiltration leucosique permettant dans ce dernier cas le diagnostic étiologique rétrospectif d'un diabète insipide qui avait évolué, sans autres signes associés, jusqu'à la mort, en quelques semaines.

KUGELMEIER a trouvé une nécrose septique du lobe postérieur et de la tige de l'hypophyse qu'il attribue à une embolie septique.

Le cas de FABIANI concerne également un tableau typique de

diabète insipide et l'autopsie montra une thrombose capillaire diffuse du lobe postérieur de l'hypophyse.

CASTAIGNE et HUBAULT décrivent, récemment, un cas de diabète insipide vrai isolé; puis apparut un priapisme et l'hémogramme révéla alors la leucémie aiguë.

b) Rapprochons de ces observations *l'obésité diencephalique* (type Frœhlich) décrite par SANSONE et qui survint pendant une rémission totale chez un leucémique traité.

c) Un **tableau méningé**, est bien loin d'être rare.

Le cas de SANSONE (syndrome méningo-encéphalique), de JANBON, BERTRAND, SALVAING (syndrome méningé discret apparu peu de temps avant la mort) en témoignent.

LECHELLE, VIALARD, CHAPUIS (obs. V) relèvent une réaction méningée beaucoup plus importante, s'accompagnant de signes d'hypertension intracrânienne qui firent soulever l'hypothèse d'infiltrats intracrâniens à forme tumorale.

De même les malades de CROIZAT, DUCLOS, BEYSSAC (obs. VI), de GÉLIN et ROSAN (obs. VII) présentent un syndrome méningé particulièrement marqué.

Les observations inédites II, III, XV, XVI, XVII, XXIV témoignent aussi de la fréquence du syndrome méningé au cours des leucoses aiguës, posant de ce fait un difficile problème diagnostique lorsque la leucémie aiguë n'est pas connue. Ainsi, dans l'observation IV, le syndrome méningé en imposait initialement pour une affection à méningocoques.

L'hypercytose du L. C. R., signalée en particulier par MOURIQUAND, par SCHWAB et WEISS, n'est pas constante dans toutes nos observations de syndromes méningés.

Il existe, en effet, une leucoblastorrhachie plus ou moins importante dans les observations de LECHELLE (obs. V) : 264 éléments par millimètre cube; de CROIZAT (obs. VI) : 1 200 éléments; de GÉLIN et ROZAN (obs. VII) : 50 éléments; dans les observations XVI, 1 900 et XVII, 11 000.

Ailleurs il n'existe qu'une simple lymphocytorrhachie : cas II et III.

Ailleurs enfin : observation XXIV la cytologie du L. C. R. est normale malgré le syndrome méningé.

En contre-partie, certains cas sont cliniquement latents malgré la présence de cellules immatures dans le L. C. R.

B. — TROUBLES DUS A UNE ATTEINTE DES PAIRES CRANIENNES

Ces troubles sont assez fréquents au cours des leucémies et plus particulièrement des leucémies aiguës. Mais les différentes paires craniennes sont touchées avec une fréquence variable.

Ainsi l'atteinte du nerf olfactif n'a pas été relevée. En ce qui concerne la II^e paire, les troubles visuels sont rares. Le plus souvent les altérations rétinienues sont présentes, entraînant un minimum de troubles visuels. L'examen du fond d'œil note alors une pâleur de la rétine sur laquelle tranchent les hémorragies en flaqes, en flammèches, avec souvent des exsudats blancs périphériques. Par ailleurs, les images de stase du fond d'œil sont également assez fréquentes mais n'impliquent pas forcément une hypertension intracranienne : GALLAIS et COLLOMB (obs. VIII); L. ROUQUES.

Les paralysies oculo-motrices ne sont pas très rares, nous en voyons survenir dans le cadre d'un syndrome du tronc cérébral : PICARD, CHARBONNEL (obs. IX).

L'atteinte du trijumeau traduite par des paresthésies ou des douleurs précédant l'anesthésie a été surtout signalée au cours de leucémies chroniques : GROSZ (kératite neuroparalytique); MASSAROLI (paralyse masticatrice).

L'atteinte de la VII^e paire est de très loin la plus fréquemment observée, qu'il s'agisse de paralysies révélatrices ou survenant au cours de leucoses aiguës traitées. Paralyse périphérique unilatérale, dans les observations d'ANDRÉANI, SALA, VERCILLO, de SENCER, dans nos observations XXII et XXIII; mais aussi diplégie faciale, dont la survenue lorsque l'étiologie n'est pas évidente, doit faire envisager la possibilité d'une leucémie.

Par contre, l'atteinte des dernières paires craniennes est beaucoup plus rare : CRITCHLEY et GREENFIELD (1930) publient une observation de leucose aiguë chez un garçon de 15 ans, atteint brutalement de paraplégie flasque. Plus tard apparurent une paralyse faciale unilatérale et une paralyse vélo-palatine puis des troubles de la vision et de l'ouïe. SCHWAB et WEISS (1935) relatent le cas d'un jeune homme atteint d'une paralyse faciale et d'une paralyse de l'hémivoile. Après trois semaines, la monoplégie faciale se bilatéralisa et le diagnostic exact fut porté grâce à l'examen du

sang. Enfin, M^{me} JULLIEN décrit l'apparition brusque d'une paralysie vélo-palatine absolument isolée, au cours d'une leucose aiguë.

Ainsi l'atteinte des sept premières paires craniennes est relativement fréquente, celle des dernières paires, au contraire est quasi-exceptionnelle.

C. — LES TROUBLES MÉDULLAIRES

Ils peuvent réaliser plusieurs types et il est difficile de prétendre à une superposition anatomo-clinique exacte.

a) Cependant l'aspect que réalise une **compression médullaire** paraît être le plus fréquent, tel que l'ont décrit SCHWAB, SALE et SCHMIDT; CRITCHLEY et GREENFIELD; REESE et MIDDLETON; GORDIN; SCALORI et NOBILE; P. E. WEIL, BERTRAND, COSTE (en fait, il s'agit là d'une poussée blastique terminant une leucémie myéloïde); KISSEL, ARNOULD, HARTEMANN (obs. IV); GIROIRE (obs. XII).

Toutes ces observations ont des traits communs permettant de les rattacher à un syndrome de compression médullaire :

1° Le début clinique se fait par des manifestations douloureuses dont l'intensité forte a été notée par tous les auteurs.

Elles siègent au niveau des membres inférieurs, parfois sont dorsales. Ce début douloureux précède de quelques jours à un ou deux mois la paralysie.

2° Celle-ci se constitue plus ou moins vite : parfois en quelques semaines (REESE et MIDDLETON), en quelques jours (obs. IV et XII), voire en quelques heures. Il s'agit alors d'une paraplégie flasque ou flasco-spasmodique (CRITCHLEY et GREENFIELD).

Il existe généralement un signe de Babinski qui est bilatéral, les réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs sont abolis ou exagérés, les cutanés abdominaux et les crémastériens généralement abolis.

L'anesthésie à tous les modes est la règle, son niveau supérieur est le plus souvent bien défini.

Il existe fréquemment une sensibilité localisée du rachis à la palpation. Les troubles sphinctériens sont presque toujours présents et les escarres sacro-fessières sont précoces.

3° Le liquide céphalorachidien présente souvent une xanthochromie avec dissociation albumino-cytologique (obs. IV); par contre, l'hypercytose est peu fréquente (GORDIN); l'on peut noter un blocage à l'épreuve de Queckensted Stookey (obs. XII); KISSEL (obs. IV) a noté un blocage du lipiodol dans la région présumée lésée.

4° Les radiographies du rachis sont en règle normale.

5° L'évolution de ces paraplégies se fait rapidement vers la mort, en quelques jours (obs. XII), en quelques semaines (obs. II) ou plus (CRITCHLEY et GREENFIELD; REESE et MIDDLETON), parfois réalisant un tableau de quadriplégie.

Ainsi deux éléments essentiels caractérisent les accidents médullaires habituels des leucoses aiguës.

α) L'intensité des douleurs initiales, dont le siège parfois ectopique a pu faire errer longtemps le diagnostic.

β) La rapidité d'installation et d'évolution de la paraplégie.

Tel est donc l'aspect le plus courant des accidents médullaires des leucoses aiguës, aspect qui peut être rattaché, sans exclure les exceptions, à une même étiologie : *une compression médullaire*.

b) D'autres aspects d'accidents médullaires peuvent être cependant observés au cours des leucoses aiguës sans qu'il soit possible d'établir une véritable superposition anatomoclinique.

1° Ainsi un tableau de *myélite transverse* est décrit par NORDENSON. Un homme de 66 ans, atteint de leucémie aiguë, présente une quadriparésie avec aréflexie ostéo-tendineuse aux membres inférieurs, cutanés plantaires incertains, légère perturbation de la sensibilité. L'autopsie révéla de multiples myélomalacies haut situées, des cornes antérieures spinales.

2° Un aspect clinique de *sclérose combinée* a été rapporté par P. E. WEIL, BERTRAND, COSTE. Il accompagnait une paraplégie flasque apparue à la période terminale d'une leucémie myéloïde. ROGER et OLMER étudient également le cas d'un homme de 40 ans, atteint de leucose aiguë, qui présentait aux membres inférieurs une anesthésie profonde avec conservation de la sensibilité superficielle, exagération des réflexes ostéo-tendineux et clonus bilatéral, sans troubles moteurs.

D. — LES ASPECTS DE LÉSIONS PÉRIPHÉRIQUES

Les aspects de lésions périphériques enfin, sont absolument exceptionnels.

1° Le tableau de **syndrome de la queue de cheval** (obs. I) a été le point de départ de notre étude.

Rappelons qu'il débuta progressivement par des douleurs de type sciatique, des troubles sphinctériens et une parésie des membres inférieurs; l'anesthésie en selle était absolument typique, de même l'amyotrophie qui fut précoce et considérable. Jusqu'à la fin les douleurs spontanées furent intenses et ne furent pas modifiées, de même la paralysie, par un essai de radiothérapie.

Nous n'avons pas retrouvé de cas analogue dans la littérature. Malheureusement, l'absence regrettable de vérification anatomique ne nous permet pas de rattacher avec certitude cette manifestation clinique à la leucose aiguë.

2° Un syndrome de **polyradiculonévrite à évolution ascendante** est décrit par MM. ALAJOUANINE, THUREL, CASTAIGNE et LHERMITTE (obs. X) : chez un sexagénaire, des paresthésies et des douleurs d'évolution ascendante, précédèrent de quelques jours l'atteinte motrice qui évolua de même. La mort survint au cours d'une syncope respiratoire et l'examen histologique révéla la présence d'infiltrations leucosiques des nerfs périphériques.

Des lésions identiques, mais plus minimes s'observaient dans le système nerveux central.

Nous ne ferons que citer les observations de MOURIQUAND, DAUVERGNE et MONNET; de C. OULIE où la paralysie ascendante semble plutôt relever de lésions surtout spinales.

Un tableau de **polyradiculonévrite douloureuse** est rapporté par GIROIRE, CHARBONNEL, VERCELLETO et P. LEMOUROUX (obs. XI) : chez un enfant de 7 ans, une quadriplégie symétrique, avec amyotrophie, aréflexie ostéo-tendineuse, sensibilité des troncs nerveux, hypoesthésie vibratoire, fit penser à un syndrome de GUILLAIN et BARRÉ. Le diagnostic exact de leucose aiguë ne fut établi qu'un mois plus tard.

3° Enfin, nous ne ferons que mentionner l'**aspect pseudo-myopathique** localisé à la ceinture pelvienne : GIROIRE, CHARBONNEL, VERCELLETO et P. LEMOUROUX (obs. XIII).

II. — ÉTUDE CLINIQUE DES TROUBLES NEUROLOGIQUES PAR RAPPORT AU DIAGNOSTIC DE LEUCÉMIE AIGÜE

En d'autres termes, existe-t-il des manifestations nerveuses qui soient plus volontiers révélatrices que d'autres? Une réponse affirmative serait d'un intérêt évident pour le diagnostic de leucémie aiguë.

Pour répondre à cette question, nous disposons essentiellement des quatorze observations « révélatrices » rassemblées ici. Elles se divisent en deux groupes :

A. — LE PREMIER GROUPE ayant une valeur statistique, comprend 2 cas : les observations II et III appartenant à la série des 224 cas de leucoses aiguës du service du P^r J. BERNARD. Elles peuvent être comparées avec les 10 observations de troubles nerveux survenus au cours de leucémies aiguës connues, recueillies, dans le même service.

Aucune particularité ne peut être notée en ce qui concerne ces deux observations de manifestations révélatrices : les symptômes méningés et méningo-encéphaliques décrits sont observés très souvent lorsque la leucémie aiguë est cliniquement évidente et depuis longtemps diagnostiquée : (obs. XV, XVI, XVII, XXIV).

B. — LE DEUXIÈME GROUPE est constitué par les 12 autres observations de troubles neurologiques révélateurs, qui ont été rapportés par des auteurs différents.

Si nombre de ces cas ont trait à des syndromes encéphaliques ou méningés, quelques-uns cependant méritent d'être retenus car ils concernent des manifestations neurologiques absolument exceptionnelles, jamais décrites au cours des leucémies aiguës que ces manifestations aient été ou non révélatrices.

Ce sont les cas : d'ALAJOUANINE et collaborateurs : *Syndrome de polyradiculonévrite à évolution ascendante* (obs. X), de GIROIRE et collaborateurs : *Syndrome de polyradiculonévrite douloureuse* (obs. XI)

et *Syndrome pseudomyopathique* (obs. XIII). Dans ces cas, les troubles nerveux :

— sont apparus très précocement, précédant même (obs. XI et XIII), de un à trois mois la sémiologie habituelle de la leucémie aiguë;

— sont caractérisés par leur étendue, leur extension bilatérale et symétrique.

Ces troubles révélateurs semblent donc assez systématisés, ce qui n'est pas le cas des troubles nerveux observés lors des leucémies aiguës à la sémiologie classique évidente, de diagnostic facile.

Ils posent un problème pathogénique; nous verrons plus loin que l'infiltrat leucosique est la lésion anatomique la plus fréquemment invoquée, à l'origine des troubles nerveux qui apparaissent au cours des leucémies. Or, les caractères même des manifestations nerveuses dans les trois observations que nous venons de citer, s'opposent par leur type (diffusion, bilatéralité, symétrie) à cette conception classique du rôle des infiltrats leucosiques, infiltrats dont la présence a été démontrée cependant chez le malade d'ALAJOUANINE et collaborateurs (obs. X).

Cette difficulté d'interprétation a fait soulever l'hypothèse de processus autres, tels que toxiques, allergiques..., sans preuves valables à l'appui. C. OULIE à propos d'une polyradiculite ascendante accompagnée d'un syndrome méningé et révélatrice d'une leucose aiguë, puis BERRYMAN évoquent ainsi dans certains cas de leucémies, l'existence d'une *neurotoxine* ou d'un *virus neurotrope* dont la nocivité s'exercerait aussi bien à l'égard du système nerveux qu'à l'encontre du système hématopoïétique. PETZETAKIS a cependant reproduit expérimentalement des méningo-encéphalites par injections intracérébrales de produits leucosiques et obtint le même phénomène après des passages en série.

Dans le cas où ces hypothèses se révéleraient reposer sur des bases plus solides, il est évident que le diagnostic étiologique de tels troubles nerveux, qui témoigneraient de l'existence d'une hémopathie encore non extériorisée, prendrait un intérêt exceptionnel le jour où une thérapeutique curative pourrait être envisagée.

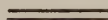
III. — TROUBLES NEUROLOGIQUES ET TYPE DE LA LEUCOSE AIGÜE

Notons que les leucémies aiguës qui s'accompagnent de manifestations nerveuses n'appartiennent pas un groupe déterminé.

Lorsqu'il a pu être précisé, le type des cellules jeunes varie toujours d'une observation à l'autre sans que l'on puisse observer la plus particulière fréquence d'un groupe.

Ainsi, par exemple :

OBS. I.	— Hémoblastes type I (genre hémocytoblaste)	46 %
	— Hémoblastes type III (genre lymphoblaste)	19 %
OBS. II.	— Hémoblastes type I	2 %
	— Hémoblastes type V (genre promyélocyte)	43 %
OBS. III.	— Hémoblastes type I	9 %
	— Hémoblastes type V	2 %
	— Hémoblastes type VIII (genre monocytoïde)	50 %
OBS. XVIII.	— Hémoblastes type II (genre myéloblaste)	70 %
OBS. XIX.	— Hémoblastes type III	85 %
OBS. XX.	— Hémoblastes type V	75 %



ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'aspect protéiforme des troubles neurologiques au cours des leucoses aiguës s'explique en partie par la grande variété des types de lésions qu'on peut y rencontrer ainsi que par la localisation de ces mêmes lésions en des points également variables du système nerveux.

Trois points doivent être soulignés :

1° Ces lésions anatomiques ne peuvent dans tous les cas fournir une explication suffisante des manifestations cliniques observées.

2° Inversement, la fréquence avec laquelle les altérations anatomiques restent cliniquement latentes est bien établie.

3° Enfin, l'autopsie fait défaut dans nombre de cas étudiés; et sur les 24 observations que nous rapportons ici nous disposons de 4 autopsies seulement.

C'est dire qu'il est actuellement bien difficile de vouloir conclure, en ce qui concerne la pathogénie des troubles neurologiques observés au cours des leucémies aiguës.

Nous nous appuierons, pour décrire les altérations anatomiques du système nerveux observées au cours des leucémies aiguës, sur la classification donnée par M. Lucien ROQUES.

Elle comporte quatre chapitres : les infiltrats simples, les infiltrats à forme tumorale, les hémorragies, les lésions dégénératives.

1° **Les infiltrats simples.** — Ce sont des amas plus ou moins conglomérés de leucocytes, le plus souvent du type correspondant à celui de la leucémie aiguë.

La plupart ont une disposition périvasculaire; très souvent, ils emplissent les vaisseaux; plus rarement, ils en infiltrent la paroi. Ailleurs, enfin, ils ne présentent pas de rapport avec les vaisseaux.

La fréquence de ces infiltrats est considérable, mais la plupart demeurent sans expression clinique, ainsi que le soulignent tous les auteurs TROMNER et WOHLWILL parmi les premiers.

Ces infiltrats fréquents et souvent latents sont rencontrés à tous les étages du système nerveux :

— Au niveau du *cerveau* par DIAMOND; SCHWAB-WEISS; par JOSEPH, LEVIN et aussi FEBEREY : diabète insipide avec respecti-

vement infiltrats du lobe postérieur et de l'infundibulum.

— Au niveau de la *moelle* : les infiltrats isolés sont rares : ALAJOUANINE, THUREL, CASTAIGNE, LHERMITTE (obs. X) les mentionnent, associés à des lésions de type ischémique.

— Au niveau des *racines* et des *nerfs*.

L'atteinte des nerfs rachidiens n'est pas fréquente, elle est signalée par ALAJOUANINE et ses collaborateurs; AGUSTONIE, TABOADA, CABRINI décrivent l'infiltration des nerfs spinaux à l'autopsie d'une leucose aiguë ayant présenté une paralysie flasque; de même, C. OULIE, à l'occasion d'un tableau de méningo-polyradiculite ascendante; ALAJOUANINE et ses collaborateurs rapportent également l'infiltration leucosique de nerfs périphériques formant même en certains cas de véritables nodules; SENCER a vu une atteinte du plexus brachial et des nerfs oculo-moteurs.

Les nerfs craniens sont, en effet, très fréquemment atteints au cours des leucémies aiguës et souvent de façon bilatérale et multiple. Nous avons vu lors de l'étude clinique la prépondérance de l'atteinte de la VII^e paire. Mais, là encore, l'infiltration n'explique pas tout et L. ROUQUES insiste sur l'importance des lésions associées des noyaux ou des fibres, responsables en grande partie des symptômes observés.

— Au niveau des *méninges*.

TROMNER et WOHLWILL ont décrit des infiltrats cliniquement latents de la dure-mère tandis que l'autopsie de malades ayant présenté une symptomatologie méningée a fait la preuve de l'infiltration des méninges molles (OULIE et YOHE). Mais l'autopsie de notre cas II, qui présentait un syndrome méningé intense n'a rien montré. A l'inverse, notons la latence clinique de l'envahissement méningé chez un petit malade du service de M. Jean BERNARD.

— Aux infiltrats leucémiques des méninges, rattachons l'*hypercytose du L. C. R.* dont nous avons déjà vu la fréquence.

2° Les infiltrats à forme tumorale. — Nous entendons par là les infiltrats, à l'exception des chloromes qui provoquent par leur masse, une symptomatologie de type tumoral.

Ils sont absolument exceptionnels au cours des leucémies aiguës.

— Au niveau de l'*encéphale* de telles lésions n'ont été observées que dans l'observation XIV (GIROIRE et coll.) où un syndrome de la fosse postérieure motiva l'intervention qui fit découvrir un aspect

d'infiltrat tumoral du plancher du IV^e ventricule, bloquant l'aqueduc de Sylvius.

— Au niveau de la *moelle*, six observations de syndrome de compression médullaire ont fait leur preuve anatomique : celles de SCHWAB, SALE, SCHMIDT; CRITCHLEY et GREENFIELD; REESE et MIDDLETON; GORDIN, SCALORI, NOBILE; récemment KISSEL, HARTEMANN, DUREUX (obs. IV); rapprochons-en le cas de P. E. WEIL, BERTRAND, COSTE, quoiqu'il s'agisse là d'une leucémie myéloïde en transformation blastique.

Dans tous ces cas, l'infiltrat leucémique s'est développé aux dépens de la dure-mère; les cellules jeunes s'y infiltrent en plus ou moins grand nombre, respectant en général les méninges molles, elles se multiplient donc le plus souvent dans la partie externe de la dure-mère réalisant l'aspect d'une tumeur épидurale inséparable d'avec la dure-mère ou celui d'une pachyméningite.

Les lésions prédominant dans les régions dorsales sont très étendues en hauteur et en largeur; ainsi, la pachyméningite peut atteindre près de 1 centimètre d'épaisseur et couvrir en hauteur plusieurs segments médullaires : cas de P. E. WEIL et ses collaborateurs; cas de KISSEL et ses collaborateurs (obs. IV). On conçoit que de telles masses perturbent la circulation et partant, la nutrition de la moelle. La pathogénie des troubles neurologiques observés est ainsi loin d'être univoque.

— L'existence d'infiltrats à forme tumorale des *racines* et des *nerfs périphériques* est fortement soupçonnée mais non anatomiquement prouvée dans la deuxième observation rapportée par REESE et MIDDLETON.

Le syndrome de la queue de cheval que nous rapportons ici (obs. I) peut, semble-t-il, être imputé à un infiltrat « tumoral » engluant les racines terminales, mais l'absence d'autopsie nous interdit de conclure.

3° Les hémorragies. — Plus fréquentes au cours des leucémies aiguës, qu'au cours des formes chroniques, elles doivent être rattachées au syndrome hémorragique des leucoses.

Elles se produisent surtout dans l'*encéphale* sans prédominance de localisation et sont presque toujours multiples, se distinguant par là des hémorragies apoplectiques.

DUVOIR et PHILIPPE décrivent ainsi des hémorragies à point de départ veineux, situées en pleine substance blanche, associées à

des thromboses de type leucémique et à des suffusions hématiques périvasculaires. De même dans notre observation XXI.

Les hémorragies *méningées* peuvent être minimales et associées aux hémorragies cérébrales, ou bien massives, au premier plan, réalisant ainsi les types d'hémorragie sous-arachnoïdienne pure, d'hémorragie cérébro-méningée ou d'inondation ventriculaire.

Les hémorragies de localisation autre sont exceptionnelles : une hémorragie du *cône médullaire* ayant donné des troubles sphinctériens est décrite par GIRAUD, LATOUR et LÉVY.

4° **Sous le terme de lésions dégénératives**, Lucien ROUQUES rassemble les altérations anatomiques polymorphes qui ne rentrent pas dans le cadre des lésions précédentes.

Au niveau de l'encéphale, DIAMOND signale la très grande fréquence de l'œdème cérébral (présent par ailleurs dans l'obs. XXI); il note la raréfaction et la dégénération plus ou moins accusée des cellules ganglionnaires ainsi que des altérations de fibres et il a trouvé constamment une prolifération de la macro- et de l'oligodendrogliose. Cependant, il est difficile de dire que ces lésions ont une traduction clinique propre.

Au niveau de la moelle. — a) La notion de *myélite leucémique*, au sens propre, introduite par NORDENSON qui, rapportant un cas de leucémie aiguë avec parésie des membres, décrit de multiples myélomalacies des cornes antérieures spinales, est réfutée par L. ROUQUES qui insiste sur l'importance pathogénique des troubles vasculaires.

b) Des lésions de *sclérose combinée* frappant presque exclusivement les cordons postérieurs et latéraux ont été décrites par P. E. WEIL et ses collaborateurs qui, avec de nombreux auteurs et en particulier H. ROGER et J. OLMER ont introduit la notion de sclérose combinée leucémique sur la constatation de troubles neurologiques analogues à ceux des anémies pernicieuses. Mais pour L. ROUQUES, les cas anatomocliniques présentés jusqu'à maintenant ne font pas la preuve de l'existence de dégénérescence combinée subaiguë pure chez les leucémiques, les troubles présentés relevant de déficits circulatoires locaux.

TRAITEMENT

La thérapeutique habituelle des leucoses aiguës — qu'il n'est pas dans notre dessein d'étudier ici : transfusions sanguines, chimiothérapie, corticothérapie — permet dans certains cas la régression des troubles neurologiques :

— ainsi, dans le cas de LEHELLE et ses collaborateurs (obs. V) : disparition d'un syndrome méningé après pénicillothérapie et transfusions de sang;

— ainsi, dans le cas de GALLAIS et COLLOMB (obs. VIII) : atténuation d'un tableau d'encéphalite pseudotumorale (Aminoptérine, Cortisone, transfusions);

— ainsi, dans le cas XIII de GIROIRE et ses collaborateurs, amélioration d'un syndrome pseudomyopathique (Cortisone, transfusions);

— et dans le cas XVI : régression d'un syndrome méningé.

Par contre, dans les autres cas, les manifestations neurologiques ne furent pas modifiées par le traitement habituel de la leucose aiguë.

C'est la raison pour laquelle, dans certains cas peu évolutifs, **la radiothérapie** du crâne ou du rachis a été entreprise quand le syndrome neurologique a fait penser à l'existence d'infiltrats leucosiques méningés ou même médullaires, le but cherché étant d'obtenir au moins la rémission des troubles observés.

1° DES RÉSULTATS POSITIFS ont été ainsi observés.

— amélioration d'une paraplégie après radiothérapie médullaire (2 séances) dans le cas de P. E. WEIL, BERTRAND et M. COSTE.

— considérable régression d'un syndrome de la fosse postérieure causé par un infiltrat à forme tumorale, après radiothérapie crânienne (3 séances), dans le cas de GIROIRE, CHARBONNEL, VERCELLETO, P. LEMOUROUX (obs. XIV). Il faut noter dans ce cas qu'aucun traitement antileucosique ne fut institué avant la roëntgenthérapie;

— amélioration nette, également, du tableau de méningo-encéphalite de notre observation XV, après 3 séances de radio-

thérapie crânienne. Il semble même que par la suite, de graves altérations encéphalographiques furent effacées grâce aux rayons X.

2° *Ailleurs* au contraire, LA RADIOTHÉRAPIE N'EUT PAS L'EFFET ESCOMPTÉ :

— dans nos observations I : syndrome de la queue de cheval; VIII : paraplégie; XXIII : paralysie faciale, où fut essayée une irradiation de la parotide.

3° LES DOSES à employer varient largement selon les auteurs :

— les uns avec SULLIVAN, préconisent des doses assez fortes : 250 à 500 r par exemple, répartis sur la surface du crâne, en cas de complications encéphaliques chez l'enfant;

— d'autres au contraire, avec M. Jacques BERNARD (communication personnelle), insistent sur la nécessité de donner des doses minimales de l'ordre de celles pratiquées à titre antiinflammatoire, étant donné :

— la grande radiosensibilité des éléments jeunes proliférants,

— le risque d'aggravation de la leucémie aiguë.

En fait, il ne semble pas que l'on ait pu déterminer avec précision la dose inoffensive et il paraît important, avant de poser les indications de ce traitement, de mettre en balance dans chaque cas particulier, d'une part la gravité des troubles neurologiques, conditionnant ou non l'urgence de la radiothérapie et, d'autre part, le danger d'aggravation de la leucémie aiguë qui semble toujours présent lorsqu'on irradie des malades.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'essais thérapeutiques de **corticoïdes par voie intrarachidienne**, qui dans certains cas, et tout particulièrement dans les formes méningées pourraient se justifier.

CONCLUSIONS

I. — A l'occasion d'un SYNDROME DE LA QUEUE DE CHEVAL révélateur d'une leucémie aiguë, observé dans le service du Pr GARCIN, les manifestations neurologiques au cours des formes aiguës des leucoses, chloromes exceptés, ont été recherchées.

LEUR FRÉQUENCE, évaluée à partir d'une série de 224 cas de leucémies aiguës du service du Pr Jean BERNARD, est d'environ 6 p. 100.

Le matériel d'étude de ce travail est de 24 cas : 11 cas sont recueillis dans la littérature et 13 cas sont inédits, observés dans les services du Pr GARCIN et du Pr Jean BERNARD.

II. — SUR LE PLAN CLINIQUE. — De nombreux aspects peuvent être décrits, réalisant :

— des *formes encéphalo-méningées*, les plus fréquentes, à type d'encéphalite, de méningo-encéphalite ou de méningite avec en règle une hypercytose du liquide céphalorachidien; auxquelles sont rattachées les atteintes des paires craniennes, le nerf facial étant le plus souvent touché;

— des *formes médullaires*.

L'aspect de compression médullaire est fréquemment observé et l'intensité des douleurs initiales, l'évolution rapide de la paraplégie sont particulièrement notables.

— des *formes périphériques exceptionnelles* :

Souvent révélatrices par leur survenue précoce, précédant de quelques jours à quelques mois la sémiologie habituelle de la leucémie aiguë.

Caractérisées par :

— leur symptomatologie bilatérale symétrique,

— leur extension progressive,

posant, de ce fait, des problèmes pathogéniques encore non résolus.

III. — SUR LE PLAN ANATOMIQUE, en effet : les lésions observées sont groupées en :

a) *Infiltrats simples* sur la fréquence et la latence clinique desquels on insiste tandis que leur expression clinique est généralement tardive.

- b) *Infiltrats à forme tumorale.*
- c) *Hémorragies.*
- d) *Lésions dégénératives* qui semblent dues, en fait, à des troubles vasculaires.

Mais ces lésions ne suffisent pas à expliquer tous les aspects cliniques observés.

IV. — SUR LE PLAN THÉRAPEUTIQUE, enfin, la röntgenthérapie a, dans quelques cas favorables, une action bénéfique permettant une rémission prolongée des manifestations neurologiques. Son utilisation dans les formes méningées et médullaires semble souhaitable dans la mesure où il sera tenu compte du danger d'aggravation de la leucémie aiguë après irradiation.



Vu

LE DOYEN :
L. BINET.

Vu

LE PRÉSIDENT DE THÈSE :
R. GARCIN.

Vu et Permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :
J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- AGUSTONIE (C. B.), TABOADA (F. F) et CABRINI (R. L.). — Leucémie myéloblastique aiguë débutant par une paraplégie. *Prensa Med. Argentina*, 2 mars 1956, **43**, 740-744.
- ALAJOUANINE, THUREL, CASTAIGNE et LHERMITTE. — Leucémie aiguë avec syndrome polynévritique et infiltration leucosique des nerfs. *Rev. Neur.*, avril 1949.
- ALT (F.) et PINELESS (F.). — Ein Fall von Morbus Meniere bedingt durch leukämische Erkrankung des Nervus acusticus. *Wiener Klin. Wschr.*, 1896, **9**, 849-851.
- ANDREANI, SALA et VERCILLO. — Un cas de leucémie aiguë débutant par une paralysie faciale périphérique. *Minerva Medica*, 5 décembre 1956, 1816-1818.
- AVINIER. — Un cas de leucémie aiguë avec manifestations oculaires et nerveuses rares chez un nourrisson. *Ann. d'oculistique*, 1925, **162**, 203-205.
- BANNAPOUR (M.). — Complications médullaires des leucémies. *Thèse Méd. Paris*, 1940.
- BASS (Muiray H.). — Leukemia in children, with special reference to lesions in the nervous system. *Amer. J. Med. Sci.*, 1921, **162**, 647-654.
- BASSOE (Peter). — Leukemic infiltration in the spinal canal as a cause of paraplegia. *J. nerv. ment. dis.*, 1918, **47**, 180-190.
- BAUDOIN et PARTURIER. — Sur les complications nerveuses des leucémies. *Rev. Neur.*, 1910, **19**, 643-680.
- BERNARD (Jean). — La leucose aiguë. Remarques cliniques. Difficultés du diagnostic. *Rev. Prat.*, 1^{er} octobre 1955.
- BERNARD (Jean) et BESSIS (M.). — *Hématologie clinique*, Masson et C^{ie}, Éd., 1958.
- BERRYMAN (J. S.). — Clinical pathology conference. *Neurology*, 1954, **4**, n° 6, 470.
- BLOCH (Ernst) et HIRSCHFELD (H.). — Zur Kenntniss der Veränderungen am Centralnervensystem bei der Leukämie. *Zeitschr. Klin. Med.*, 1900, **39**, 32-43.
- BRACALI (G.). — Le alterazioni anatomi patologiche dell'ipotalamo in corso di leucemia. *Arch. Italia*, n° de *Anat. e ist. pat.*, 1953, **26**, 386.
- BRANDT (S.). — Altérations leucémiques du système nerveux. *Act. Psych. Neurol.*, 1945, **20**, 107-126 et 127-145.

- CASTAIGNE (P.) et HUBAULT (A.). — Diabète insipide et leucémie. *Rev. Prat.*, 11 octobre 1953.
- CLELAND (J.). — Leukaemic infiltration. *Brit. Med. J.*, 1935, **2**, 1191-1194.
- CRITCHLEY et GREENFIELD. — Spinal Symptoms in chloroma and leukaemia. *Brain*, 1930, **53**, 11-37.
- CROIZAT (P.), DUCLOS, BEYSSAC et COURJON. — Cryptoleucémie aiguë à forme méningée. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 21 avril 1947.
- DIAMOND (Isadore B.). — Leukemic changes in the brain : a report of fourteen cases. *Arch. Neurol. Psych.*, 1934, **32**, 118-142.
- DOLIVO. — Ein Fall von Leukämie mit Veränderungen am Zentralnervensystem. *Inaugural Dissertation*, Heidelberg, 1919.
- DOST (F. H.). — Méningopathie leucémique et iridopathie chez l'enfant. *Arzt. Wochen.*, 30 novembre 1956, 1070-1072.
- DUS (P.). — Rapports entre les états leucémiques et les affections du système nerveux. *Munch. Med. Wochen.*, 26 décembre 1941, **88**.
- DUVOIR et PHILIPPE. — Mort subite d'une enfant de 3 ans au cours d'une leucémie aiguë. Étude anat. path. d'hémorragies cérébrales d'un caractère particulier. *Ann. Méd. Lég.*, 1926, **6**, 24-29.
- EOUZAN (E.). — Complications nerveuses des leucémies et des lymphadénies. *Thèse Paris*, 1935, n° 185.
- FABIANI (F.) et LUCENTINI (L.). — Un cas de leucémie aiguë hémocytoblastique accompagnée par un syndrome de diabète insipide. *Progresso Medico*, 15 mai 1955, **11**, n° 9, 269-272.
- FAU (A.). — Contribution à l'étude des accidents nerveux au cours des leucémies. *Thèse Montpellier*, 1930.
- FERBEREY (L.). — Diabète insipide au cours d'une leucémie aiguë. Société médicale de Colmar et du Haut-Rhin, 25 juin 1927. *Strasbourg Méd.*, 1927, **87**, 236.
- FIESSINGER (Noël) et MARIE (Pierre-Louis). — A propos d'un cas de leucémie aiguë myélogène à forme hémorragique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, S. 3, **27**, 44-62.
- FRIED (B. M.). — Leukemia and the central nervous system, with a review of thirty cases from the literature. *Arch. Path. Labor. Med.*, 1926, **2**, 23-40.
- FRIEDMANN (E. O.). — Leukemia with a clinical syndrome simulating polyomyelitis. *Arch. Neurol. Psych.*, 1951, **66**, n° 1, 223.

- GALLAIS et COLLOMB. — Leucoses à début neurologique (A propos de 2 observations). *La Presse Médicale*, 6 août 1955.
- GANDELLINI (A.). — Contributo allo studio della sindromi neuro-leucemiche : su di un caso di leucemia linfatica acuta leucopenica ad insorgenza neurologica. *Gaz. degli Ospedali delle Cliniche*, 1938, **59**, 650-654.
- GAVAZZENI (Mauro). — Le sindromi neuro-leucemiche. *Hæmatologica*, 1932, **3**, 237-258.
- GÉLIN et ROSAN. — Syndrome méningé au cours d'une leucémie aiguë. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 mai 1951.
- GILBERD (Enid F.) et CLARENCE RICE (E.). — Manifestations neurologiques de la leucémie. Report de 3 cas chez l'enfant simulant une méningite aiguë. *Pediatrics*, mai 1957, **19**, n° 5, 801-809.
- GIRAUD, LATOUR et LÉVY. — Hémorragies du cône médullaire, révélatrices d'une leucoblastose. *Montpellier Méd.*, 1950, **101**.
- GIROIRE, CHARBONNEL, VERCELLETO et P. LEMOUROUX. — Sept observations de leucoses avec manifestations neurologiques. *Gazette Méd. de France*, 10 octobre 1957.
- GIROUX (L.) et VERDIER. — Un cas de leucémie aiguë. *Arch. des maladies du cœur et des vaisseaux*, 1918, **11**, 309-312.
- GORDIN (Raf.). — Leukemia and the central nervous system. *Act. Psych. Neurol.*, 1936, **11**, 227-250.
- GROSZ (K.). — Leukämie mit nervösen Störungen. *Wiener Klin. Wschr.*, 1910, **23**, 603.
- GRÜN (Richard). — Neurologische Fehldiagnosen bei malignen Blut und Gefässer Krankheiten. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1930, **129**, 291-298.
- HALLE (J.) et GARNIER (P.). — Leucémie aiguë à forme de purpura fulminans. Soc. Péd. Paris, 18 mars 1930. *Bulletins*, 1930, **28**, 135-139.
- HANNS (A.) et SACREZ (R.). — Leucémie aiguë à forme anémique avec symptômes nerveux. *Strasbourg Méd.*, 1934, **94**, 20-22.
- HARRIS (W.). — A case of leukaemic polyneuritis. *The Lancet*, 1921, **200**, 122.
- HELLGARDT (H.). — Diplegia facialis bei Leukämien. *Inangural Dissertation*, Königsberg, 1917.
- HELLICH (I.). — Hirnerkrankungen bei Leukämien. *Deutsche Zeitschr. für Nervenheilkunde*, 1932, **128**, 278-292.
- HERRICK (J. B.). — Multipli Hirnhämorrhagien bei Leukämie. *Festschrift für Hans Chiari*. W. Braumüller éd., Vienné, 1918, 317-326.

- HILL (Emory). — Papilledema and intracranial complications of leukemia. *Amer. J. Ophthal.*, 1932, **15**, 1127-1132.
- HOWELL (A.) et GOUGH (S.). — Acute lymphatic leukoemia with facial diplegia and double adducens palsy. *The Lancet*, 1932, **222**, 723-724.
- HUET. — Leucémie avec névrite labyrinthique. *Soc. Lar. Paris*, 1928.
- HUTINEL (J.) et MARTIN (R.). — Leucémie aiguë à forme d'hémogénie, mort brutale par complication cérébrale. Soc. Péd. Paris 18 juin 1929. *Bulletins*, 1929, **27**, 327-331.
- JANBON, BERTRAND et SALVAING. — Leucémie aiguë avec myéloblastorachie; Société des Sciences Médicales de Montpellier, séance du 27 mai 1949. *Montpellier Méd.*, 1950, **46**.
- JAULMES. — Modifications du nerf optique dans les leucoses. *Thèse Médecine Montpellier*, juin 1955.
- JOSEPH (M.-C.) et LEVIN (S. E.). — Leucémie et diabète insipide. *Brit. Med. J.*, juin 1956, 1328-1331.
- JULLIEN (EL.). — Paralysie vélopalatine au cours d'une leucémie aiguë. *Thèse Méd. Paris*, 1954.
- KAST (A.). — Beiträge zur Pathologie der Leukämie : Ueber Bulbärnervenerlähmung bei Leukämie. *Zeitschr. Klin. Med.*, 1895, **28**, 87-92.
- KIEGER-PARENT (M.). — Complications nerveuses au cours des leucémies aiguës. *Thèse Méd. Paris*, 1931.
- KISSEL (P.), ARNOULD (G.), HARTEMANN (P.) et DUREUX. — Tumeur épidurale à myéloblastes révélatrice d'une leucémie aiguë. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30 octobre 1953.
- KLIMA (R.). — Störungen des Zentralen Nervensystem bei Blutkrankheiten und ihre Beurteilung. *Wiener Medizin Wochenschrift*, 29 octobre 1955, **105**, 892-895.
- KUGELMEIER (Leo). — Plotzliches Auftreten eines Diabetes insipidus infolge septischer Nekrose im Hinterlappen und Stiel der Hypophyse bei akuter myeloischer Stammzellenleukämie. *Zeitsch. Klin. Med.*, 1937, **132**, 521-526.
- KWASNIEWSKI. — Ein Betrag zur Klinik und Histogenese der akuten Myeloblasten leukämie. *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 1924, **145**, 83-96.
- LAMY (M.) et MALLARMÉ (J.). — Les leucémies. *Traité Médecine*, III. — Maladies du sang. Masson et C^{ie}, Éd., Paris, 1949, 213-244.

- LAVERGNE (V. DE), CAUSSADE (L.), PIERQUIN (L.) et BEISSEL. — Développement d'une méningite tuberculeuse au cours d'une leucémie aiguë. *Centenaire de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21-22 octobre 1949. Masson et C^{ie}, Éd., Paris, 173-178.
- LECHELLE (P.), VIALARD et CHAPUIS. — Leucémie aiguë avec leucoblastorrhachie. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 mai 1950.
- LEINER (J.). — Nervous and mental symptoms in diseases of the blood (from a study of 141 cases. *N. Y. State J. Med.*, 1928, **28**, 1047-1050.
- LESSE (S.) et NETSKY. — Metastases of Neoplasms to the central Nervous system and Meninges. *Arch. Neurol. Psych.*, 1954, **72**, n° 2, 133.
- LIMSON (B.M.). — Hémorragies spontanées sous-arachnoïdiennes. *Act. Med. Philippina*, juin 1953, 281-285.
- LISI (L. DE). — Sulle complicazioni nervose periferiche delle leucemie. *Riv. di Neurol.*, 1929, **2**, 461-474
- LITTERAL (E. B.) et MALAMUD (N.). — Leukemia with predominant neurologic manifestations. *Neurology*, octobre 1955, **5**, 740-744.
- LUCHERINI. — Considerazioni anatomico-cliniche sopra un caso di leucemia acuta. *Haematologica*, 1926, **7**.
- MACCIOTA (G.). — Aspects rares de la leucémie aiguë chez l'enfant. Syndrome de parésie médullaire dans un tableau de leucémie hémocytoblastique. *Annali italiani di Pediatria*, avril 1957, **10**, n° 2, 85-93.
- MANCA (Carlo). — *Emorragia e localizzazioni leucemiche cerebrali*. Édition de la Minerva Medica, Turin, 1936, 122-128.
- MARCHAL (G.). — Leucémie aiguë. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, **14**.
- MASSAROLI (Paolo). — Di alcune complicazioni nervose delle leucemie. *Polislinico*, Sezione Medica, 1937, n° 4, 177-191, in *Le sang*, 1939.
- MATTIOLI-FOGGIA (Cesari). — Emorragie cerebrali recenti in leucemia. *Cervello*, 1939, **18**, 129-144.
- MONDZAIN, GARRE (H.) et DESCUNS (P.). — Leucémie aiguë avec manifestations neurologiques. *Algérie Méd.*, décembre 1956, **60**, n° 12, 1047.
- MOURIQUAND (G.), DAUVERGNE (M.) et MONNET. — Syndrome neuro-œdémateux avec paralysie ascendante du type Landry au cours de l'évolution d'une crypto-leucémie. *Soc. Méd. Hôp. Lyon., Lyon Méd.*, 1942, **168**, 119-125.
- MULLER (W.). — Ueber Veränderung des Nervensystems bei Leukämie. *Inaugural Dissertation*, Berlin 1895.
- MUNRO (E. E. H.). — Acute myeloid leukemia simulating meningitis. *J. A. M. A.*, 1920, **74**, 603.

- NONNE (M). — Über Degenerationsherde in der weissen Substanz des Rückenmarkes bei Leukämie. *Deutsche Zeitsch. für Nervenheilkunde*, 1897, **10**, 165-172.
- NORDENSON (Nils). — Les complications nerveuses des leucémies aiguës. *Le sang*, 1938, **12**, 605-613,
- OELLER (Hè). — Pathologisch-Anatomische Studien zur Frage der Entstehung und Heilung von Hirnblutungen und über ihre Stellung zur « hämorrhagischen Encephalitis ». *Deutsche Zeitsch. für Nervenheilkunde*, 1913, **47-48**, 504-589.
- OLMER (I.) et ALLIEZ (J.). — Les complications médullaires des leucémies. *La Presse Médicale*, 1932, **40**, 1986-1988.
- OULIE (Cato). — Polyradiculite ascendante dans un cas de leucémie aiguë. *Nordisk Medicin*, 1^{er} mai 1953, **49**, n° 18, 645-646.
- PASCHKIS (K.). — Fall von Leukämie mit Querschnittläsion. *Medizinische Klinik*, 1938, **34**, 598.
- PETZETAKIS (M.). — Méningo-encéphalite expérimentale du lapin après injection intracérébrale de produits leucémiques après infiltration. Présence de corpuscules intracellulaires dans le cerveau. *La Presse Médicale*, 1951, **59**, n° 20, 388.
- PICARD (Maurice). — Les complications médullaires des leucémies. *Thèse Méd. Lyon*, 1941.
- PICARD, CHARBONNEL et VERCELLETO (Nantes). — Un syndrome du tronc cérébral au cours d'une leucémie aiguë. *Rev. Neurol.*, 1948, n° 1, 29.
- PINCZEWSKI. — Un cas de polynévrite au cours d'une leucémie. *Rev. Neurol.*, 1933, **1**, n° 40, 233-234.
- REESE (Hans H.) et MIDDLETON (W. S.). — Mechanical compression of the spinal cord by tumorous leukemic infiltration. *J. A. M. A.*, 1932, **98**, 212-217.
- RICCA (Silvio). — Contributo allo studio delle alterazioni linfoademiche del sistema nervoso. *Rivista di Patologia nervosa e mentale*, 1910, **15**, 599-605.
- ROGER (H.) et OLMER (J.). — *Les syndromes neuro-anémiques* (chap. III : Syndromes neuro-leucémiques, 123-145). Masson et C^{ie}, Éd., Paris, 1936.
- ROGER (H.) et OLMER (J.). — Leucémie aiguë à forme d'anémie gravissime et d'hémogénie avec troubles nerveux. *Le Sang*, 1936, **10**, 98-102.
- ROSENKRANZ (Gerhard). — Hirnblutungen bei Leukämie. *Franfurter Zeitsch. für Pathol.*, 1924, **35**, 359-373.
- ROUQUES (Lucien). — Les complications nerveuses des leucémies. *Ann. Méd.*, 1946, **47**, n° 2, 152-196.

- ROUQUES (Lucien). — Sur l'existence de la dégénérescence combinée subaiguë de la moelle au cours des leucémies. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1942, **57**, 27-31.
- SANSONE (G.). — Aspects pathologiques observés durant les rémissions de leucémie aiguë de l'enfant : adiposité du type Froehlich et méningo-leucémie. *Minerva Pediatrica*, 30 juin 1954, **6**, 463-471.
- SCALORI et NOBILE. — Leucemia linfatica acuta con interessamento della tonsilla faringea, invasione della cavita cranica e compressione midollare da infiltrato epidurale. *Rivista oto-neuro-oftalmologica*, 1938, **15**, 265-295.
- SCHWAB (S. I.), SALÉ et SCHMIDT. — A case of myelitis associated with the blood picture of an akute leukaemia. *Interstate Med. J.*, 1917, **24**, 264.
- SCHWAB (Robert) et WEISS. — The neurologic aspect of leukemia. *Amer. J. Med. Sci.*, 1935, **189**, 766-778.
- SELIGMANN, GRABAR et BERNARD (J.). — Présence d'anticorps précipitants antileucocytaire dans le sérum de sujets atteints de leucose aiguë. *La Presse Médicale*, 1954, **62**, n° 82, 1700.
- SENCER (W.). — Nervous system disorders in leukemia. *Arch. Neurol. Psych.*, 1953, **70**, n° 5, 666.
- SINGER (L.) et NEVINNY. — Zur Pathologischen Anatomie der akuten Myelosen und der dabei vorkommenden Veränderungen im Gehirn. *Virchows Arch. für Pathol. Anat.*, 1928, **268**, 578-605.
- SPANGENBERG (J. J.). — Leucemia linfogena aguda a iniciacion visceral poco frecuente presentando ademas una diplegia facial, y la paralisis del motor ocular externo izquierdo. *Prensa Med. Argentina*, 1928, **15**, 329-334.
- SPITZ (R.). — Zur Kenntniss der leukämischen Erkrankung des Centralnervensystems. *Deutsche Zeitsch. für Nervenheilkunde*, 1901, **19**, 467-481.
- STURSBURG (H.). — Zur Kenntniss der nervösen Erkrankungen bei Leukämie. *Deutsches Archiv. für Klinische Medizin*, 1914, **114**, 292-297.
- SULLIVAN (M. P.). — Complications intracrâniennes de la leucémie chez l'enfant. *Pediatrics*, novembre 1957, **20**, 757-778.
- TARNOWER (S. M.). — L'électroencéphalographie dans les maladies du sang. *Diseases of the Nervous System*, août 1954, **15**, 232-235.
- TARRO (E.). — Lesioni encefaliche nelle leucemie (contributo casistico). *Patologica*, 1934, **26**, 609-614.
- TROMNER et WOHLWILL. — Peripherische Nervenkrankung bei Leukämie. *Zentralblatt für die gesamte neurologie und Psychiatrie*, 1927, **46**, 467.

- TROMNER et WOHLWILL. — Ueber Erkrankungen des Nervensystems, insbesondere der Hirnnerven, bei Leukämie. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 1927, **100**, 233-259.
- VESZPREMI (D.). — Beiträge zur Histologie der sogenannten « akuten Leukämie ». *Virchows Archiv für pathologische Anatomie*, 1906, **184**, 220-255.
- VIVOLI (E.). — Le complicazioni a carico del sistema nervoso e degli organi di senso nel corso delle leucemie. *Rivista di Clin. Med.*, 1931, **32**, 67-82.
- WEIL (H.). — Perakute Myeloblastenleukämie unter dem Bilde einer fieberhaften Qverschnittsmyelitis. *Klinische Wochenschrift*, 1939, **18**, 547-548.
- WEIL (P. Émile). BERTRAND (D.) et COSTE (M.). — Les complications médullaires de la leucémie : un cas de paraplégie douloureuse au cours d'une leucémie myéloïde se transformant en leucémie aiguë. *Le sang*, 1935, **9**, 577-584.
- WELLS (Ch. E.) et SYLVER (R. T.). — Les manifestations neurologiques de la leucémie aiguë : une étude clinique. *Ann. Intern. Méd.*, mars 1957, **46**, n° 3, 439-449.
- YOHE (Ruth M.). — Symptômes neurologiques : manifestations initiales de la leucémie aiguë. *Iowa state Med. Soc. J.*, mai 1957, **45**, n° 5, 249-251.
- ZANOT (Charles). — Contribution à l'étude des syndromes neuro-leucémiques. *Thèse Méd. Paris*, 1939.
-

Dépôt légal : 1^{er} trimestre 1959.
— N° d'ordre 5.201 —
— Imprimerie Alençonnaise —
place Poulet-Malassis, Alençon (Orne).
